

Aus der Kinder-Klinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. H.-B. Hadorn

DER EINFLUSS VERSCHIEDENER REGIMES DER ORALEN DEKONTAMINATION
AUF DIE BAKTERIELLE KOLONISATION VON KINDERN MIT NEUTROPENIE

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Barbara Kinateder

aus
Wegscheid

1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinder-Klinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. H.-B. Hadorn

DER EINFLUSS VERSCHIEDENER REGIMES DER ORALEN DEKONTAMINATION
AUF DIE BAKTERIELLE KOLONISATION VON KINDERN MIT NEUTROPENIE

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Barbara Kinateder

aus

Wegscheid

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. R. Roos

Mitberichterstatter: 1. Prof. Dr. H.-B. Hadorn
2. Prof. Dr. A. Bauernfeind

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23. April 1987

INHALTSVERZEICHNIS

SEITE

1. EINLEITUNG	1
1.1. Allgemeines	1
1.2. Dekontaminationsmaßnahmen	1
1.2.1. Totale Dekontamination mit strikter reverser Isolation	1
1.2.2. Totale Dekontamination ohne strikte reverse Isolation	2
1.2.3. Selektive Dekontamination	2
2. FRAGESTELLUNG	4
3. METHODIK	5
3.1. Gewinnung der Stuhlproben	5
3.2. Aerobe und anaerobe Stuhluntersuchung	5
3.2.1. Kulturmedien	5
3.2.2. Bestimmung der Keimzahlen im Stuhl	6
3.2.3. Keimzählung	6
3.3. Aerobe Stuhluntersuchung im Labor der Universitätskinderklinik München	7
3.3.1. Anlegen der Kultur	7
3.3.2. Verwendete Kulturmedien	7
3.3.3. Keimzählung	8
3.3.4. Differenzierung der aerob gewachsenen Keime	8
3.4. Untersuchung der Colistin- und Neomycin- Resistenz aerober Keime	10
3.5. Untersuchung der Rachenflora	11
3.5.1. Gewinnung von Untersuchungsmaterial	11
3.5.2. Anlegen der Kultur	11
3.5.3. Kulturmedien	11
3.6. Bestimmung von Clostridium difficile im Stuhl	11

4. MATERIAL	12
4.1. Patientengut	12
4.2. Quantitative Stuhluntersuchung	13
4.3.*Stuhluntersuchung im Bakteriologischen Labor der Universitätskinderklinik München	13
4.4. Untersuchung der Colistin- und Neomycin- Restistenz aerober Keime	13
4.5. Untersuchung der Rachenflora	13
5. ERGEBNISSE	16
5.1. Allgemeines	16
5.2. Methodik	16
5.3. Darmflora in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer	17
5.3.1. Pseudomonas aeruginosa	17
5.3.2. Staphylokokken	18
5.3.3. Enterokokken	20
5.3.4. Enterobacteriaceae	22
5.3.5. Arobe Lactobazillen	22
5.3.6. Clostridium perfringens	24
5.3.7. Bifidobakterien	25
5.3.8. Bacteroides-Gruppe	27
5.3.9. Sproßpilze	27
5.3.10. Zusammenfassung	28
5.4. Intestinalflora unter verschiedenen Antibiotikaprotokollen	28
5.4.1. Pseudomonas aeruginosa	28
5.4.2. Staphylokokken	31
5.4.3. Enterokokken	31
5.4.4. Enterobacteriaceae	33
5.4.5. Aerobe Lactobazillen	34
5.4.6. Clostridium perfringens	34
5.4.7. Clostridium difficile	37
5.4.8. Bifido-Bakterien	37
5.4.9. Bacteroides	39

5.4.10. Sproßpilze	40
5.4.11. Zusammenfassung	43
5.5. Relation der Keimzahlen (Mittelwert) zur Leuko- zytenzahl unter antibiotischer Therapie	43
5.5.1. Relation zwischen Keimzahl und Leuko- zytenzahl unter Colistin	43
5.5.2. Relation zwischen Keimzahl und Leuko- zytenzahl unter Bactrim	43
5.5.3. Relation zwischen Keimzahl und Leuko- zytenzahl unter Colistin + Bactrim	45
5.5.4. Relation zwischen Keimzahl und Leuko- zytenzahl unter Colistin + Neomycin + Bactrim	45
5.5.5. Relation zwischen Keimzahl und Leuko- zytenzahl unter Systemischen Antibiotika	45
5.5.6. Relation zwischen Keimzahl und Leuko- zytenzahl unter Colistin + Systemische Antibiotika	45
5.5.7. Relation zwischen Keimzahl und Leuko- zytenzahl unter Colistin + Neomycin + Systemische Antibiotika	45
5.6. Rachenflora und Darmflora im Vergleich	47
5.7. Resistenz-Testung	48
5.7.1. Colistin- und Neomycin-Resistenz unter Colistin + Systemische Antibiotika	48
5.7.2. Colistin- und Neomycin-Resistenz unter Systemischen Antibiotika	49
5.7.3. Colistin- und Neomycin-Resistenz unter Colistin + Neomycin + Systemische Antibiotika	50
5.7.4. Colistin- und Neomycin-Resistenz unter Bactrim	50

6. DISKUSSION	52
6.1. Allgemeines	52
6.2. Methodik	52
6.3. Material	52
6.4. Normale Stuhlflora	53
6.5. Ergebnisse	55
6.5.1. Darmflora in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer	55
6.5.2. Darmflora in Abhängigkeit von der Leukozytenzahl	55
6.5.3. Rachenflora - Darmflora	56
6.5.4. Resistenz-Testung	57
6.5.5. Intestinalflora unter verschiedenen Antibiotikaprotokollen	59
7. ZUSAMMENFASSUNG	67
LITERATURVERZEICHNIS	70

1. EINLEITUNG

1.1. Allgemeines

Neben Blutungen sind Infektionen für die schwerwiegendsten Komplikationen und am häufigsten für Todesursachen bei Patienten mit akuten Leukämien verantwortlich (2, 19, 45). Die starke Infektionsanfälligkeit ist Folge der Granulozytopenie, die durch die Grunderkrankung und durch die zytostatische Therapie bedingt ist (2,7). Anämien lassen sich durch Transfusionen gut korrigieren. Eine Verringerung des Infektionsrisikos durch Granulozytenersatz ist schwierig, da durch Granulozytentransfusionen viele Nebenwirkungen, wie eine erhöhte Häufigkeit von Cytomegalieinfektionen und pulmonalen Reaktionen, und insbesondere auch eine rasche Alloimmunisierung, hervorgerufen werden (39, 88). Andererseits erscheinen prophylaktische Granulozytengaben nur wenig effektiv (88).

Es wurde deshalb in letzter Zeit zunehmend der Versuch unternommen, bei Patienten mit akuten Leukämien und anderen onkologischen Erkrankungen mit Granulozytopenie die körpereigene Mikroflora medikamentös zu beeinflussen. Man geht davon aus, daß die Infektionen zu einem großen Teil durch Erreger aus der Körperflora des Patienten, hauptsächlich aus dem Gastrointestinaltrakt, hervorgerufen werden (40,77).

1.2. Dekontaminationsmaßnahmen

Es gibt insgesamt drei Methoden der Dekontamination infektionsgefährdeter Patienten.

1.2.1. Totale Dekontamination mit strikter reverser Isolation

Basierend auf der Erkenntnis, daß die Keime, die bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen Infektionen hervorrufen, sowohl exogenen (76), als auch endogenen (40, 77) Ursprungs sind, wurde versucht, die körpereigene Flora, besonders die Intestinalflora, durch schwer resorbierbare Antibiotika zu eliminieren. Gleichzeitig wurde der Versuch unternommen, die Patienten durch strikte reverse Isolation in Plastik-Isolatoren oder in Laminar-Air-Flow-Systemen vor exogenen Keimen zu schützen.

Die anfangs angestrebte totale Dekontamination mit strikter Umkehrisolation ist nie richtig gelungen (15, 41), wobei sich hauptsächlich der Oropharynx nicht völlig dekontaminieren ließ (4, 41, 42). Das Infektionsrisiko konnte aber trotzdem, wie mehrere Studien zeigen, signifikant gesenkt werden (33, 46, 60, 67, 89). Die Remissionsraten konnten jedoch nicht entscheidend gesteigert werden (40). Trotz allem wird die totale Dekontamination mit strikter Isolation weiterhin praktiziert, sie ist jedoch mit einer großen psychischen Belastung des Patienten während der Isolation und mit einem hohen personellen, technischen und finanziellen Aufwand verbunden.

1.2.2. Totale Dekontamination ohne strikte reverse Isolation

Die totale Dekontamination ohne strikte reverse Isolation wurde vor allem angewandt, um die Patienten vor der hohen psychischen Belastung durch die Isolation zu bewahren. Es wurde mehrfach gezeigt, daß auch mit dieser Methode eine Reduktion des Infektionsrisikos erzielt werden kann (33, 46, 67, 69, 89). Es besteht allerdings hier neben der großen Gefahr, die auch unter strikter Umkehrisolation auftritt, nämlich, daß sich gegen die Antibiotika resistente Keime bilden, die dann zu unter Umständen tödlichen Infektionen führen (67), noch zusätzlich das Risiko, daß es durch Einschleppung fremder Keime zu gefährlichen Infektionen kommt.

1.2.3. Selektive Dekontamination

Dieses vor allem in den letzten Jahren durchgeführte Verfahren der selektiven Dekontamination (39, 74) oder partiellen Dekontamination (16) geht von der Erkenntnis aus, daß die meisten Infektionen bei Patienten mit Granulozytopenie unter zytostatischer Therapie durch aerobe gramnegative Keime (66) und durch Sproßpilze der Candida-Gruppe (16) aus dem Intestinum verursacht werden. In diesem Zusammenhang prägte van der Waaij den Begriff der "Colonization resistance" (73, 74, 75, 77, 78, 79). Er hat dabei in Tierversuchen, später auch in Untersuchungen an gesunden Menschen, herausgefunden, daß die Kolonisation des Intestinaltraktes mit verschiedenen Mikroorganismen von mehreren Faktoren abhängig ist. Van der Waaij stellte die Theorie auf, daß haupt-

sächlich die anaerobe Flora eine Besiedelung mit pathogenen oder fakultativ pathogenen Keimen verhindern kann (74).

Bei der Selektiven Darmdekontamination (SDD) wird in diesem Sinne versucht, durch gezielten Einsatz nicht oder schwer resorbierbarer Antibiotika und Antimykotika die aeroben Anteile der Intestinalflora zu eliminieren, gleichzeitig aber die Anaerobier zu erhalten (17, 78). In mehreren Studien wird unter dieser Therapie eine signifikante Senkung des Infektionsrisikos bei Patienten mit Granulozytopenie (11, 18, 20, 29, 30, 68, 80, 81) und ohne Granulozytopenie (25, 26, 28, 62) beschrieben. Manche Autoren berichten zusätzlich über eine geringere Letalität der selektiv dekontaminierten Patienten (68). Die SDD ist ausserdem, im Vergleich zur totalen Dekontamination, einfacher durchführbar, weil keine aufwendigen Isolationsmaßnahmen nötig sind.

In mehreren Untersuchungen wurde nachgewiesen, daß der Effekt der Verringerung der Infektionshäufigkeit bei diesem Verfahren genauso ohne strikte Isolation auftritt (20, 29, 30, 68, 81).

2. FRAGESTELLUNG

Die Wirkung verschiedener schwer resorbierbarer Antibiotika und Antibiotika-Kombinationen auf die einzelnen Bestandteile der aeroben und anaeroben Darmflora bei immunsuppressiv behandelten Patienten unter Granulozytopenie ist bislang nur wenig untersucht. Man ist sich aber darüber im Klaren, daß gerade bei diesen Patienten gnotobiotische prophylaktische Maßnahmen von erheblicher Bedeutung sind (67, 71, 86). Der Begriff der Gnotobiotik, der sich primär auf keimfreie Tiere und deren Besiedelung mit bestimmten Keimen bezog, wird in diesem Zusammenhang für die Dekontamination und Wiederbesiedelung von Patienten mit Leukämie, auch nach Knochenmarkstransplantation, benutzt (24). Es wird in dieser Studie der Versuch unternommen, den Effekt verschiedener Antibiotika-Regimes auf die verschiedenen aeroben und anaeroben Bakterien und Pilze des Intestinaltraktes zu untersuchen. In dieser Untersuchungsreihe soll auch geprüft werden, ob die von van der Waaij geforderte "Colonization resistance" (siehe 1.2.3.) zutreffend ist. Es konnte nämlich bisher nicht nachgewiesen werden, welche Keimarten genau bei diesem komplexen Mechanismus beteiligt sind (77), und wie die Wirkung bei Patienten mit Immundefekten ist.

3. METHODIK

3.1. Gewinnung der Stuhlproben

Es wurden spontane Stuhlentleerungen von Kindern mit Granulozytopenie untersucht. Die Proben wurden in sterile Röhrchen gegeben, im Kühlschrank aufbewahrt und so schnell wie möglich ins Labor zum Untersuchen gebracht. War es möglich, das Untersuchungsmaterial innerhalb von zwei Stunden nach Abnahme ins Labor zu schaffen, wurde es auf aerob und anaerob wachsende Keime untersucht, lag die Entleerung länger als zwei Stunden zurück, wurde auf eine Bestimmung der anaeroben Darmflora verzichtet.

3.2. Aerobe und anaerobe Stuhluntersuchung

3.2.1. Kulturmedien

Zur Züchtung der aerob wachsenden Keime wurden folgende Optimal- und Selektivnährmedien verwendet:

1. SABOURAUD-Agar
2. MANNITOL-Kochsalz-Agar, Oxoid
3. SLANETZ-BARTLEY-Agar, Oxoid
4. McCONKEY-Agar, Oxoid
5. ROGOSA-Agar, Merck

Für die Züchtung der Anaerobier wurden beimpft:

1. Schafblut-Agar (Columbia Agar Base, Oxoid, mit Zusatz von Hefeextrakt (0,5%), Hämin (5 mg/l) und Vitamin K (0,5 mg/l))
2. KV-Blut-Agar (wie oben, mit Zusatz von Kanamycin (100 mg/l) und Vancomycin (7,5 mg/l))
3. NAGLER-Agar
4. ROGOSA-Agar, Merck



3.2.2. Bestimmung der Keimzahlen im Stuhl

Von den Stuhlproben wurde jeweils eine Menge zwischen 0,5 g und 1 g entnommen, gewogen und im Verhältnis 1:5 in Puffer (0,85% NaCl-Lösung mit Zusatz von 0,05% L-Cystein-HCl) in einer Anaeroben-Kammer (Forma Anaerobic System, Forma Scientific) durch zweiminütiges Schütteln mit Glasperlen homogen suspendiert. Diese Ausgangssuspension wurde im gleichen anaeroben Medium in Stufen von $1:5^1$ bis $1:5^8$ verdünnt. Dies geschah durch Überpipettieren von je 0,2 ml auf 1,8 ml und Schütteln der Suspension auf jeder Verdünnungsstufe mit einem Vortex-Mixer über ca. 45 Sekunden. Von jeder Verdünnung wurden dann je 0,02 ml unter anaeroben Bedingungen auf präreduzierte Agarplatten pipettiert. Auf jedes der verwendeten Nährmedien wurden also achtmal 0,02 ml pipettiert. Die Agarplatten für die Zählung der Anaerobier wurden in Gas Pak-Töpfen aus der Kammer ausgeschleust und unter Kontrolle der Anaerobier durch Redox-Indikatoren bei 37°C 4 Tage bebrütet. Die Agarplatten zur Zählung der aeroben Keime wurden zwei Tage bei 37°C aerob inkubiert.

3.2.3. Keimzählung

Die Zählung der Kolonien auf den Platten erfolgte manuell mit einem Koloniezählgerät (Colony Counter, New Brunswick). Folgende Gruppen von Mikroorganismen wurden auf folgenden Platten gezählt (Tab. 1):

Tab. 1: Keimarten und Nährmedien

Pilze	SABOURAUD-Agar
Staphylokokken	MANNITOL-Kochsalz-Agar
Enterokokken	SLANETZ-BARTLEY-Agar, McCONKEY-Agar
Enterobacteriaceae	McCONKEY-Agar
aerobe Lactobazillen	ROGOSA-Agar
Clostridium perfringens	NAGLER-Agar
Bifidobakterien	ROGOSA-Agar
Bacteroides Gruppe	KV-Blut-Agar
anaerobe Gesamtkeimzahl	Schafblut-Agar

Die Zahl der Koloniebildner in der Stuhlprobe wurde nach folgender Formel berechnet (65):

$$x = \frac{S_{ci}}{S_{ni} \times S_{zi}}$$

c: Summe der gezählten Kolonien auf
den Platten der zählbaren Verdünnungen
n: Zahl der zählbaren Platten
z: zählbare Verdünnungen

Endergebnis in log Keimzahlen/g Stuhl

3.3. Aerobe Stuhluntersuchung im Labor der Universitätskinderklinik München

3.3.1. Anlegen der Kultur

Von den Stuhlproben wurde jeweils 1 g in einen sterilen Glasmörser eingewogen. Dazu wurden 10 ml Pufferlösung (Zusammensetzung Tab. 2) gegeben und das Ganze 1 min lang mit dem Magnetrüttler homogenisiert. Von dieser Stuhlaufschwemmung wurde anschließend jeweils 1 ml in 10 ml Puffer weiter verdünnt. So entstand eine Verdünnungsreihe von 1:10 bis 1:10⁸. Dann wurde von jeder Verdünnungsstufe 0,05 ml auf je einer halben Agarplatte gleichmäßig verteilt. Die Platten wurden 24 bis 48 Stunden lang bei 37°C bebrütet.

3.3.2. Verwendete Kulturmedien

Zur Züchtung der aeroben Keime wurden folgende Medien beimpft:

1. Blutagarplatte, Difco 0045-01-6 (Kalbsherzextrakt von 500 g, Trypticase Pepton 10 g, NaCl 5 g, Agar 15 g)
2. Endo-Nährboden, Difco 0006-01-3 (Pepton 10 g, Laktose 10 g, K₂HPO₄ 3,5 g, Bas. Fuchsin 0,5 g, Na-Sulfit 2,5 g, Agar 15 g)

Tab. 2: Zusammensetzung der Pufferlösung

Lösung	Menge	Zusammensetzung
Lösung 1	37,5 ml	780 mg K_2HPO_4 100 ml Aqua dest.
Lösung 2	37,5 ml	470 mg K_2HPO_4 1180 mg NaCl 1200 mg $(NH_4)_2SO_4$ 250 mg $MgSO_4 \cdot H_2O$ 100 ml Aqua dest.
Lösung 3	10 ml	5 g L-Cystein HCl H_2O 100 ml Aqua dest.
Lösung 4	2 ml	2,5 g Ascorbinsäure 10 ml Aqua dest.
Lösung 5		8 g Na_2CO_3 100 ml Aqua dest.
Aqua dest. ad 1000 ml		

3.3.3. Keimzählung

Die Keimzählung wurde bei den bebrüteten Platten noch vor der Keim-differenzierung durchgeführt. Dazu wurden die Keime bei der Ver-dünnungsstufe gezählt, bei der getrennte Kolonien noch gut erkenn-bar waren.

Die Keimzahl pro g Stuhl errechnet sich folgendermaßen:

$$X = 20 \times 1/Y$$

X: Keimzahl

Y: Verdünnungsfaktor

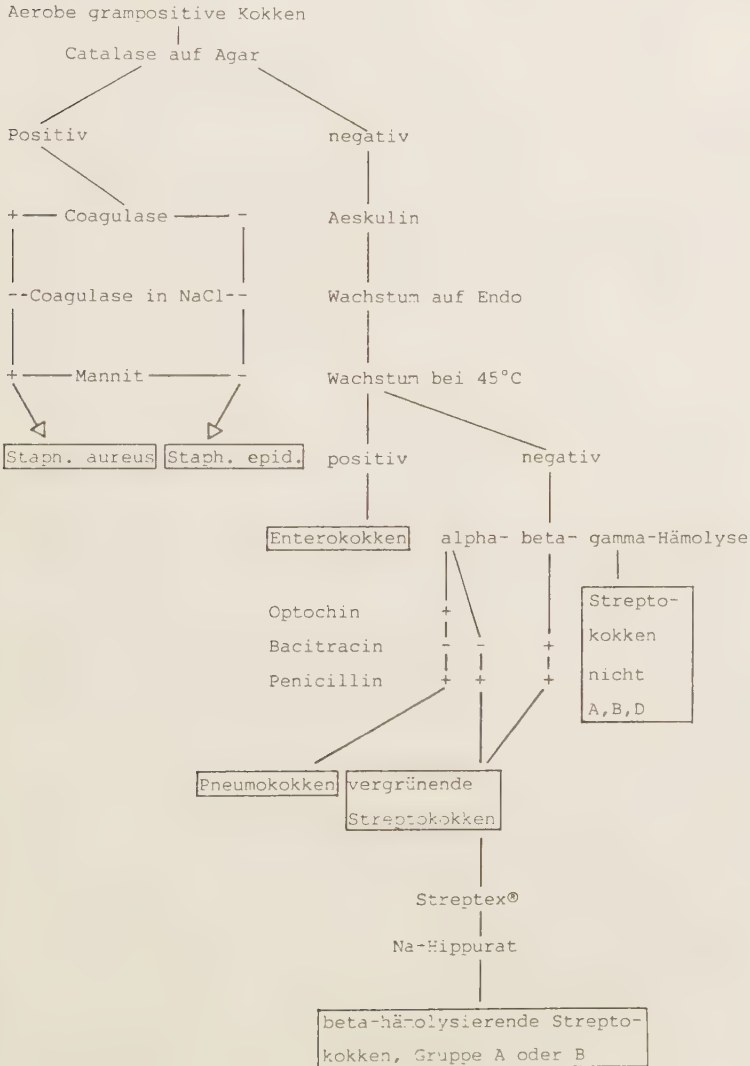
Die Keimzahl wird als Zehnerlogarithmus angegeben (pro g Stuhl).

3.3.4. Differenzierung der aerob gewachsenen Keime

Die Differenzierung erfolgte zunächst nach dem Verhalten der Keime in der Gramfärbung. Es wurde bestimmt, ob der zu differenzierende Keim ein Stäbchen oder ein Kokkus, grampositiv oder gramnegativ war. Aerobe grampositive Stäbchen und aerobe gramnegative Kokken wurden nicht weiter differenziert.

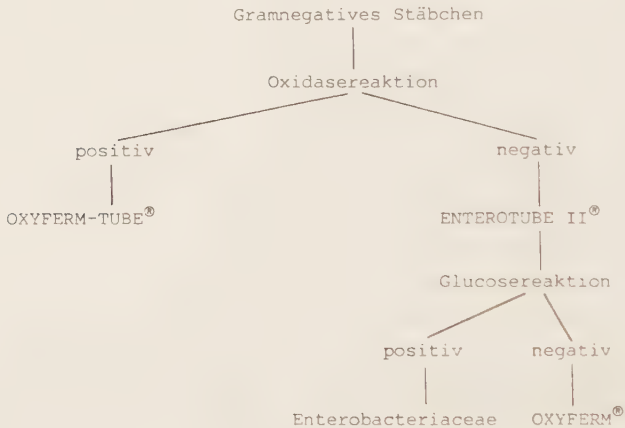
Die Differenzierung aerober grampositiver Kokken erfolgte nach folgendem Verfahren (Abb. 1):

Abb. 1: Differenzierung aerob wachsender grampositiver Kokken (63)



Die Differenzierung der aeroben gramnegativen Stäbchen geschah durch Anwendung von im Handel erhältlichen Systemen. Sie erfolgte nach folgendem Verfahren (Abb. 2):

Abb. 2: Differenzierung aerob wachsender gramnegativer Stäbchen (63)



Die Auswertung von OXYFERM® und ENTEROTUBE® erfolgte nach dem Code des Herstellers.

3.4. Untersuchung der Colistin- und Neomycin-Resistenz aerober Keime

Das Anlegen der Kultur geschah genauso wie unter 3.3.1. beschrieben. Als Kulturmedien wurden verwendet:

1. Blutagarplatte, Difco 0045-01-6
2. Endonährboden, Difco 0006-01-3
3. Antibiotika-Agar mit 2,5 µg/ml Colistin
4. Antibiotika-Agar mit 8,0 µg/ml Neomycin

Keimzählung und Differenzierung erfolgten genauso wie unter 3.3.3., bzw. 3.3.4. beschrieben.

3.5. Untersuchung der Rachenflora

3.5.1. Gewinnung von Untersuchungsmaterial

Um Untersuchungsmaterial zu gewinnen, wurde der Patient aufgefordert, ca. 10 ml Aqua dest. kräftig im Mund zu spülen und dann in ein steriles Gefäß zu geben.

3.5.2. Anlegen der Kultur

Die Untersuchung der aeroben Keime erfolgte im Bakteriologischen Labor der Universitätskinderklinik München.

0,5 ml Rachenspülflüssigkeit wurden abgemessen und in einem sterilen Glasbehälter mit 4,5 ml Pufferlösung (Zusammensetzung siehe Tab. 2) gemischt. Das weitere Vorgehen erfolgte wie unter 3.3.1., bzw. 3.3.4. beschrieben.

3.5.3. Kulturmedien

1. Blutagarplatte, Difco 0045-C1-6
2. Endo-Nährboden, Difco 0006-C1-3

3.6. Bestimmung von *Clostridium difficile* im Stuhl

Die Untersuchung der Stuhlproben auf *Clostridium difficile* wurde nicht im eigentlichen Rahmen dieser Studie durchgeführt. Sie erfolgte unregelmäßig bei einigen Proben in der Mikrobiologie des Klinikums Großhadern, München, nach der dort üblichen Methodik.

4. MATERIAL

4.1. Patientengut

Alle ausgewerteten Untersuchungen wurden an Patienten der Kinderklinik und der Kinderpoliklinik der Universität München durchgeführt. Es wurden in dem Zeitraum von April 1982 bis Oktober 1983 insgesamt 30 Patienten im Alter zwischen 1 und 18 Jahren untersucht (siehe Tab. 3, Tab. 4). Nur Patienten, die zumindest über einen Zeitraum von 8 Tagen eine Granulocytopenie unter $1000/\text{mm}^3$ aufwiesen, wurden in die Studie aufgenommen. Es handelt sich in 27 Fällen um Kinder mit Leukämie (in 23 Fällen um eine ALL, in 4 Fällen um eine AML); zusätzlich wurden 3 Fälle mit Aplastischer Anämie in die Untersuchungsreihe mitaufgenommen. Das Patientengut teilte sich in beiden Kliniken in zwei Pflegegruppen:

- Patienten auf offener Station
- Patienten unter Laminar-Air-Flow (LAF)-Bedingungen, d. h. in sterilem Zelt mit sterilem Essen bei Pflegepersonal mit Handschuhen, sterilem Kittel, Maske.

20 der untersuchten Patienten mit Induktions- und Rezidivbehandlung wurden unter Beachtung der hygienischen Regeln auf offener Station gepflegt. Auf sterile Behandlung wurde verzichtet. Bei den übrigen 10 Kindern wurde nach mehrmaligen hämatologischen Rezidiven eine Knochenmarkstransplantation durchgeführt. Diese Patienten wurden für einen Zeitraum von durchschnittlich 6 Wochen in einem LAF-Zelt unter strengster Isolierung gepflegt.

Die Kinder wurden zum größten Teil während ihres gesamten Klinikaufenthaltes in die Untersuchungsreihe aufgenommen, unabhängig davon, ob sie die ganze Zeit über unter Intensivbehandlung standen oder nicht. Im Optimalfall wurden wöchentlich zwei Stuhlproben pro Kind untersucht.

4.2. Quantitative Stuhluntersuchung

Es wurden jeweils die Keimzahlen der aeroben und anaeroben Bestandteile der Darmflora bestimmt.

Es wurden im gesamten Untersuchungszeitraum von 30 Kindern 208 Stuhlproben untersucht. Davon waren 85 Untersuchungen von 10 Kindern in der Sterileinheit, 123 Untersuchungen von 20 Kindern, die auf offener Station gepflegt wurden.

4.3. Stuhluntersuchung im Bakteriologischen Labor der Universitätskinderklinik München

Bis auf zwei Ausnahmen wurde bei allen Patienten eine zusätzliche Bestimmung der aeroben Darmflora im Bakteriologischen Labor der Universitätskinderklinik München durchgeführt. Es wurden insgesamt von 28 Kindern 173 Bestimmungen der aeroben Intestinalflora durchgeführt.

4.4. Untersuchung der Colistin- und Neomycin-Resistenz aerober Keime

Bei 67% aller Stuhlproben, die in der Bakteriologie der Hauner'schen Kinderklinik untersucht wurden, wurde zusätzlich die Resistenzentwicklung auf Colistin und Neomycin getestet. Es wurden dazu insgesamt 115 Proben von 28 Kindern untersucht. Dabei wurde nicht berücksichtigt, mit welchen Antibiotika die Kinder vorbehandelt waren.

4.5. Untersuchung der Rachenflora

Bei 5 der 6 Patienten aus der Universitätskinderklinik, die unter LAF-Bedingungen gepflegt wurden, wurde zusätzlich zur Stuhluntersuchung eine regelmäßige Bestimmung der Rachenflora durchgeführt. Es wurde dabei Rachenspülflüssigkeit auf aerob wachsende Keime untersucht. Um Vergleichswerte zu erhalten, wurden Stuhl- und Rachenspülflüssigkeitsuntersuchung nach Möglichkeit jeweils am selben Tag durchgeführt. Insgesamt wurden 43 Kulturen angelegt und ausgewertet.

Tab. 3: Patienten der Universitätskinderpoliklinik München

Nr.	Initialen	Alter(J)	Erkrankung	Pflegebedingungen	Antibiotika Antimykotika
1	K.A. ml.	3 1/4	ALL	o.St.	Col/Col+AB/Col+Bac/ Bac NR/R+NR/R
2	R.K. wbl.	1 3/4	ALL	o.St.	Col/Col+AB/Col+Bac R
3	E.S. wbl.	4	Apl.A.	o.St.	AB
4	Z.K. ml.	10 1/3	ALL	o.St.	Col/AB R+NR
5	W.R. ml.	16	AML	o.St.	AB R+NR
6	Z.D. ml.	1 1/2	ALL	o.St.	Col/Bac/Bac+AB R
7	H.W. ml.	13 2/3	ALL	o.St.	Bac
8	H.A. ml.	12 1/4	ALL	o.St.	Neo+Bac/Bac/Col+Bac/ Neo R+NR
9	O.J. ml.	18	Apl.A.	LAF	Col+AB/AB/Bac+AB R+NR/R
10	B.R. ml.	12 1/4	AML	LAF	Col+Neo/AB/Col R+NR
11	H.A. ml.	12 1/2	ALL	LAF	AB/Col+AB R+NR/R
12	E.S. wbl.	4 1/2	Apl.A.	LAF	Col+AB/AB R+NR

Abkürzungen:

ml.	männlich
wbl.	weiblich
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
Apl.A.	Aplastische Anämie
o.St.	offene Station
LAF	Laminar-Air-Flow
Col	Colistin, 1 Mio. E bis 3 Mio. E / d
Bac	Bactrim, Trimethoprim/Sulfamethoxazol: 40 mg/200 mg bis 160 mg/800 mg / d
Neo	Neomycin, 1,5 g bis 2,5 g / d
AB	Systemische Antibiotika: Penicilline, Tetracycline, Cephalosporine, Aminoglykoside
NR	Nichtresorbierbare Antimykotika (Ampho-Moronal), 400 mg bis 1200 mg / d
R	Resorbierbare Antimykotika (Ketokonazol), 50 mg bis 100 mg / d

Tab. 4: Patienten der Universitätskinderklinik München

Nr.	Initialen	Alter(J)	Erkrankung	Pflegebe- dingungen	Antibiotika Antimykotika
1	B.C. ml.	1 3/4	ALL	o.St.	Col+AB NR
2	A.M. wbl.	4	ALL	o.St.	Col+AB/Col+Bac+AB Col NR
3	Z.T. ml.	13	ALL	o.St.	AB R
4	K.R. wbl.	3 1/4	ALL	o.St.	Col+AB R/R+NR
5	W.M. ml.	3	ALL	o.St.	Col+AB/AB R+NR
6	Ö.B. ml.	5 1/2	AML	o.St.	Col+Bac/Col+Bac+AB R+NR
7	S.R. ml.	4	AML	o.St.	Col/Col+AB r+NR/R
8	G.S. ml.	13 3/4	ALL	o.St.	AB NR
9	S.H. ml.	3 1/2	ALL	o.St.	Col+AB/AB R
10	F.Y. wbl.	2 3/4	ALL	o.St.	Col/Col+AB NR
11	D.H. ml.	11	ALL	o.St.	AB R+NR
12	H.K. ml.	12	ALL	o.St.	AB R+NR
13	L.M. ml.	17 1/2	ALL	LAF	Col+Neo+Bac+AB/ Col+Neo+Bac R
14	Z.T. ml.	13 1/3	ALL	LAF	Col+Neo+Bac+AB/Bac/ Col+Neo+Bac R+NR
15	G.T. ml.	9	ALL	LAF	Col+Neo+Bac/ Col+Neo+AB R+NR
16	H.D. ml.	14 1/2	ALL	LAF	Col+Neo+Bac/ Col+Neo+AB R+NR
17	G.S. ml.	14	ALL	LAF	Col+Neo+AB R+NR
18	S.P. ml.	4 3/4	ALL	LAF	Col+Neo+Bac/Col+Neo/ Col+Neo+Bac+AB R+NR

Abkürzungen:

siehe Tab. 3

5. ERGEBNISSE

5.1. Allgemeines

Die Selektive Darmdekontamination erfolgte mit verschiedenen nicht-resorbierbaren Antibiotika. Es wurden Colistin, Neomycin und Bactrim allein, in Kombination und in Kombination mit Systemischen Antibiotika eingesetzt. Bei einigen Therapieprotokollen war allerdings die Anzahl der untersuchten Patienten nicht ausreichend, um Vergleiche anstellen zu können. Es wurden nur diese Therapieprotokolle in die Auswertung aufgenommen, unter denen mindestens vier Patienten untersucht worden waren.

Die ausgewerteten Antibiotika-Kombinationen sind:

Colistin (+Antimykotika)

Colistin + Systemische Antibiotika (+Antimykotika)

Colistin + Bactrim (+Antimykotika)

Colistin + Bactrim + Neomycin (+Antimykotika)

Colistin + Neomycin + Systemische Antibiotika (+Antimykotika)

Bactrim (+Antimykotika)

Systemische Antibiotika (+Antimykotika)

Die Schemen Col+Neo+Bac und Col+Neo+AB wurden nur bei Kindern unter LAF-Bedingungen eingesetzt. Die Ergebnisse unter den restlichen Therapieprotokollen sind fast ausschließlich von Patienten auf Normalstation.

Das Wachstum der Pilze wurde mit nichtresorbierbaren (Ampho-Moronal) und resorbierbaren (Ketokonazol) Antimykotika und der Kombination beider zu unterdrücken versucht. Einige der untersuchten Kinder waren ohne antimykotische Therapie.

5.2. Methodik

Die durch spontane Entleerungen gewonnenen Stuhlproben wurden auf anaerobe Keime und in zwei verschiedenen Labors mit verschiedenen Methoden parallel auf aerob wachsende Mikroorganismen untersucht. Die Untersuchung der aeroben Stuhlflora umfaßte zusätzlich eine

Resistenz-Testung auf Colistin und Neomycin. Um einen Vergleich zwischen Darm- und Rachenflora zu bekommen, wurde bei einigen Kindern Rachenspülflüssigkeit und Stuhlprobe parallel auf aerobe Keime untersucht.

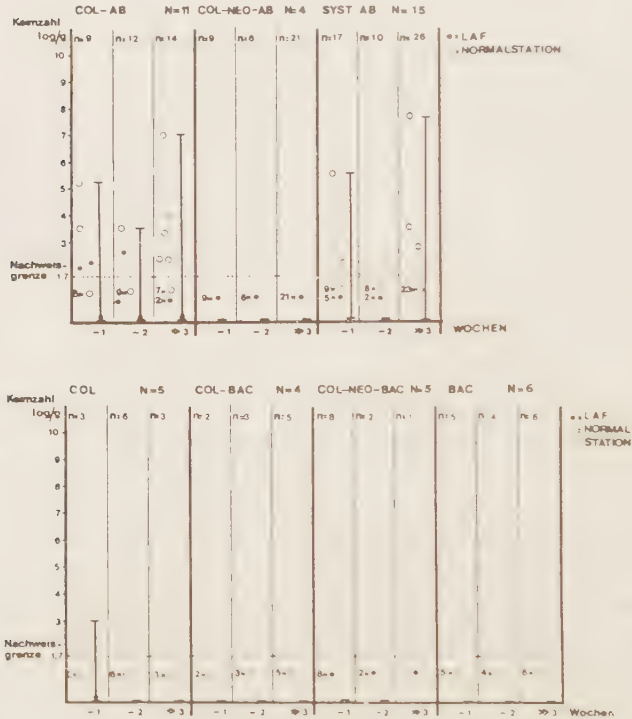
5.3. Darmflora in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer

Um nachweisen zu können, ob die Dauer der Therapie einen Einfluß auf die intestinale Kolonisation hat, wurde unter 7 verschiedenen Therapieprotokollen in der ersten, zweiten und ab der dritten Behandlungswoche eine quantitative Keimbestimmung durchgeführt. Anhand von Medianwert und Bereich wurde ein Vergleich zwischen Dauer der Therapie und Keimzahl angestellt. Die Nachweisgrenze lag bei $\log 1,7$ Keime pro Gramm Stuhl.

5.3.1. *Pseudomonas aeruginosa*

Eine Abhängigkeit zwischen Behandlungsdauer und Kolonisation des Intestinums mit *Pseudomonas aeruginosa* ist nicht erkennbar. Es waren nur ganz wenige Kinder mit diesem Keim kolonisiert und zwar nur unter der Therapie mit Col+AB, AB und in einem einzigen Fall unter Col. Unter Col+AB trat *Pseudomonas aeruginosa* während des gesamten Untersuchungszeitraumes auf, wobei kein Unterschied besteht, ob die Kinder in der Sterileinheit oder auf offener Station gepflegt wurden. Während der Behandlung mit AB konnte dieser Keim nur in der ersten und ab der dritten Behandlungswoche kultiviert werden (Abb. 3).

Abb. 3: Intestinale Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa*
Keimzahlen im Verlauf unter antibiotischer Therapie
mit Einzelwerten, Medianwert und Bereich



5.3.2. Staphylokokken

Unter Col und unter Col+Neo+Bac konnten in jedem der untersuchten Fälle Staphylokokken kultiviert werden. Die Abhängigkeit der Keimzahl von der Behandlungsdauer ist in beiden Fällen unwesentlich. Unter dem Therapieprotokoll Col+Neo+AB sind die Kinder während des gesamten Behandlungszeitraumes ziemlich gleichmäßig mit Staphylo-

kokken kolonisiert. Während der Behandlung mit Col+Bac und mit Bac treten größere Schwankungen auf, ohne daß aber eine Abhängigkeit von der Behandlungsdauer erkennbar wäre. Lediglich unter der Therapie mit Col+AB ist ab der dritten Behandlungswoche ein unwesentlicher Anstieg der Kolonisation mit Staphylokokken erkennbar. Ein geringeres Auftreten dieser Keimart bei unter LAF-Bedingungen gepflegten Kindern ist nicht zu verzeichnen (Abb. 4).

Abb. 4: Intestinale Kolonisation mit Staphylokokken
Keimzahlen im Verlauf unter antibiotischer Therapie
mit Einzelwerten, Medianwert und Bereich

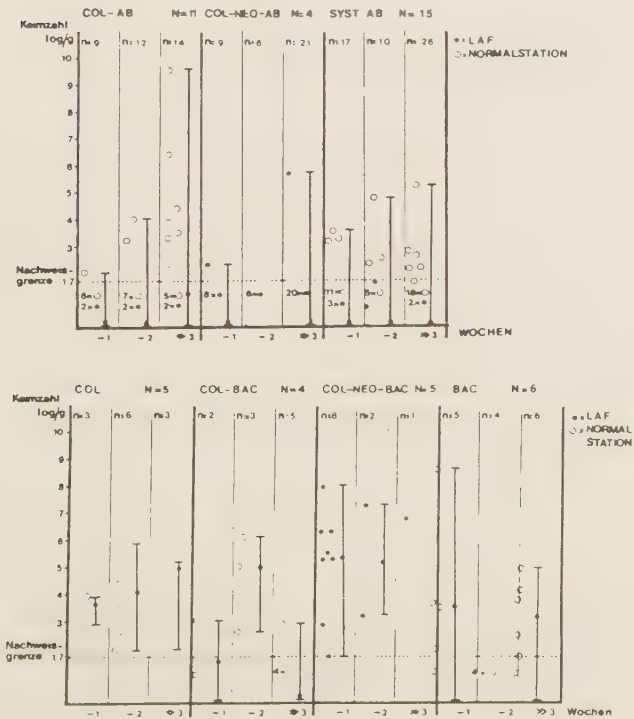
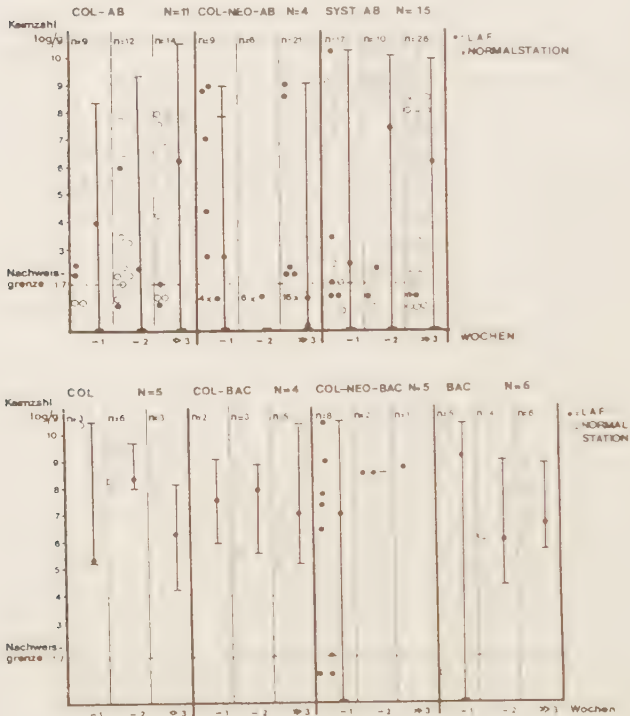


Abb. 5: Intestinale Kolonisation mit Enterokokken
Keimzahlen im Verlauf unter antibiotischer Therapie
mit Einzelwerten, Medianwert und Bereich

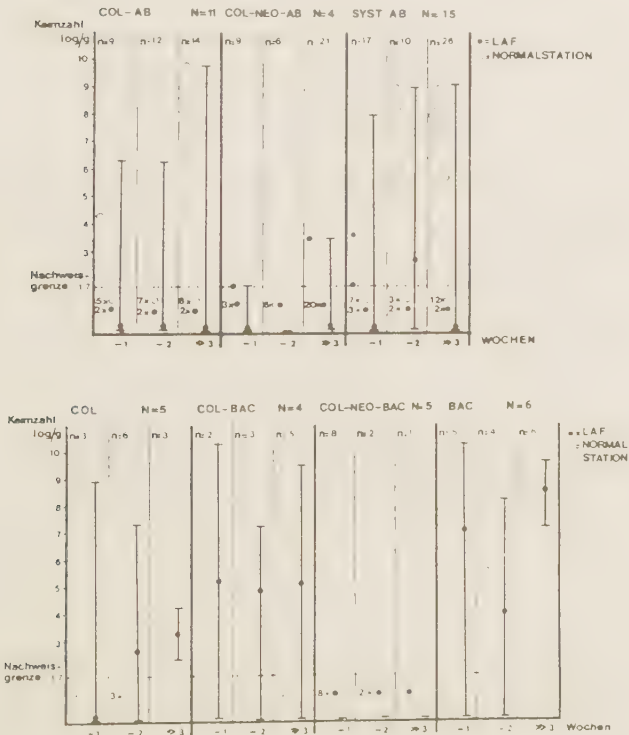


5.3.3. Enterokokken

Mit den Therapieprotokollen Col+Neo+Bac, Col+AB, Bac und AB waren die Kinder während des gesamten Untersuchungszeitraumes ziemlich gleichmäßig mit Enterokokken kolonisiert. Es konnten unter diesen Therapien in 20 von 114 Fällen keine Enterokokken kultiviert werden, unabhängig von den jeweiligen Pflegebedingungen. Unter den Antibiotika-Regimes

Col und Col+Bac wurden in jedem untersuchten Fall Enterokokken gefunden. Unter Col+Neo+AB traten während des gesamten Beobachtungszeitraumes in Bezug auf Kolonisation mit Enterokokken größere Schwankungen auf, aber ohne d.3 ein Zusammenhang mit der Behandlungsdauer erkennbar wäre (Abb. 5).

Abb. 6: Intestinale Kolonisation mit Enterobacteriaceae
Keimzahlen im Verlauf unter antibiotischer Therapie
mit Einzelwerten, Medianwert und Bereich



5.3.4. Enterobacteriaceae

Eine wesentliche Abhängigkeit der Kolonisation des Intestinaltraktes mit Enterobakterien von der Dauer der Behandlung ist nicht zu erkennen, wobei diese Keimgruppe allerdings bei Kindern auf offener Station etwas häufiger auftritt als bei Patienten unter sterilen Pflegebedingungen. Unter den Therapieprotokollen Col+AB, Col+Neo+AB, Col+Bac und Col+Neo+Bac sind die Keimzahlen der Enterobakterien während des gesamten Untersuchungszeitraumes in etwa gleichbleibend. Unter Bac und unter AB findet man Schwankungen, jedoch ohne einen erkennbaren Zusammenhang mit der Behandlungsdauer. Lediglich während der Therapie mit Col findet man, wenn man die Medianwerte zum Vergleich heranzieht, einen leichten Anstieg von Enterobacteriaceae in der Intestinalflora mit der Dauer der Behandlung (Abb. 6).

5.3.5. Aerobe Lactobazillen

Bei den Therapieprotokollen Col, Bac, Col+Bac, Col+Bac+Neo und Col+AB ist keinerlei Beziehung zwischen Keimzahl der Lactobazillen und Behandlungsdauer erkennbar. Unter Col+Neo+AB ist während der ersten zwei Behandlungswochen kein Kind mit aeroben Lactobazillen kolonisiert, ab der dritten Woche findet man diesen Keim in 2 von 20 Fällen. Unter der Therapie mit AB ist im Verlauf der Behandlung ein leichter Anstieg der Keimzahlen erkennbar, der Medianwert bleibt allerdings die ganze Zeit über unter der Nachweisgrenze von $\log 1,7$ Keime / g Stuhl. Eine Beziehung zwischen Keimzahl und Pflegebedingungen ist nicht nachweisbar (Abb. 7).

Abb. 7: Intestinale Kolonisation mit aeroben Lactobazillen
Keimzahlen im Verlauf unter antibiotischer Therapie
mit Einzelwerten, Medianwert und Bereich

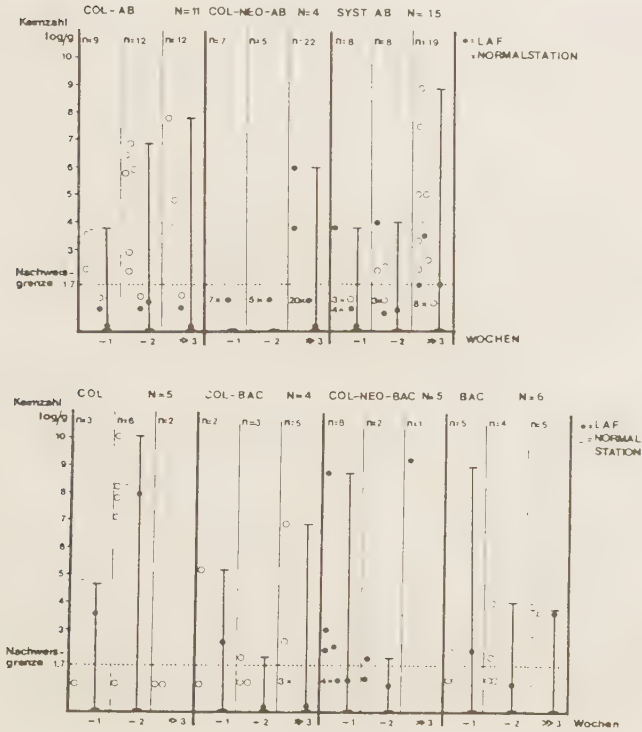
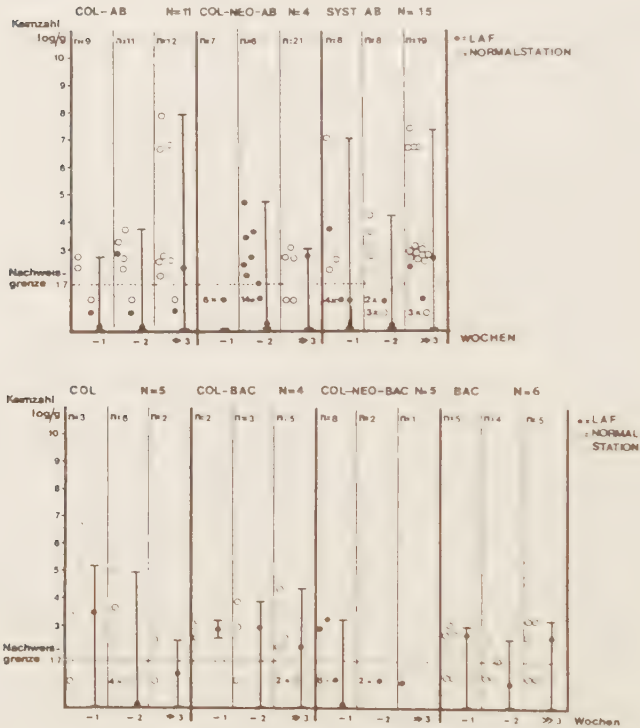


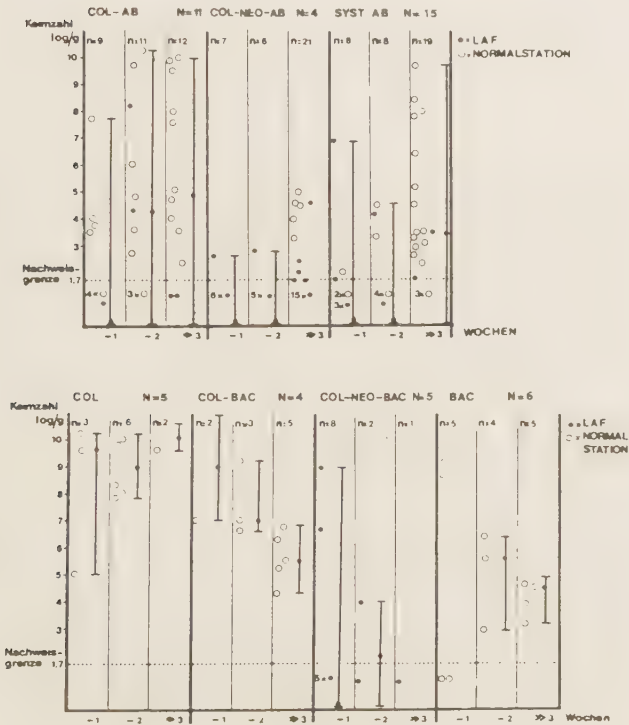
Abb. 8: Intestinale Kolonisation mit *Clostridium perfringens*
Keimzahlen im Verlauf unter antibiotischer Therapie
mit Einzelwerten, Medianwert und Bereich



5.3.6. *Clostridium perfringens*

Außer unter Col+AB, wo ein leichter Anstieg von *Clostridium perfringens* im Laufe der Therapie zu sehen ist, ist unter keinem Antibiotika-Regime ein Zusammenhang zwischen Behandlungsdauer und Keimzahl erkennbar, egal, ob die Untersuchungsergebnisse von Patienten auf Normalstation oder in der Sterileinheit stammen (Abb. 8).

Abb. 9: Intestinale Kolonisation mit Bifidobakterien
Keimzahlen im Verlauf unter antibiotischer Therapie
mit Einzelwerten, Medianwert und Bereich

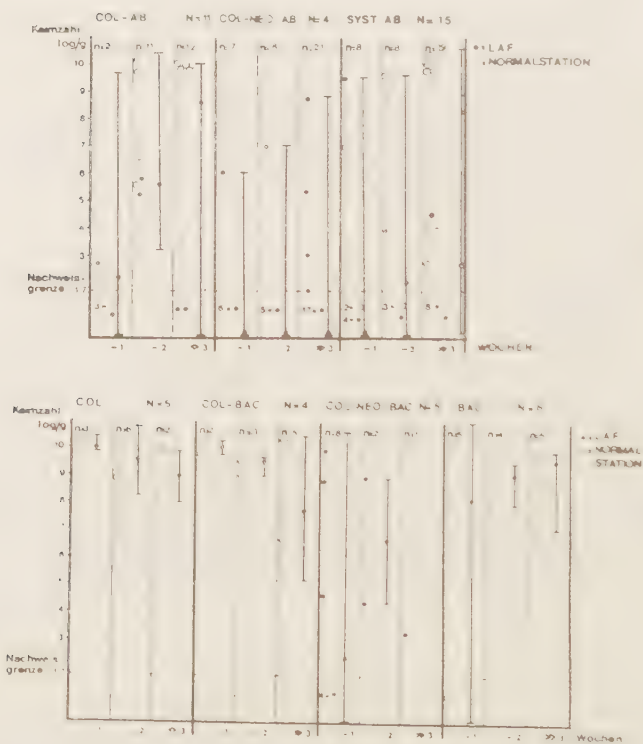


5.3.7. Bifidobakterien

Die intestinale Kolonisation mit Bifidobakterien ist unter den Therapieprotokollen Col+Neo+AB, Col+Neo+Bac und unter Col völlig unabhängig von der Behandlungsdauer. Während der Therapie mit Col+AB und AB ist ein leichter Anstieg der Keimzahlen zu erkennen. Unter Bac und noch auffälliger unter Col+Bac nimmt die Besiedelung mit

Bifidobakterien mit der Therapiedauer ab. Ein Zusammenhang zwischen Pflegebedingungen und Keimzahl ist aber insgesamt nicht festzustellen (Abb. 9).

Abb. 10: Intestinale Kolonisation mit Bacteroides
Keimzahlen im Verlauf unter antibiotischer Therapie
mit Einzelwerten, Medianwert und Bereich



5.3.8. Bacteroides-Gruppe

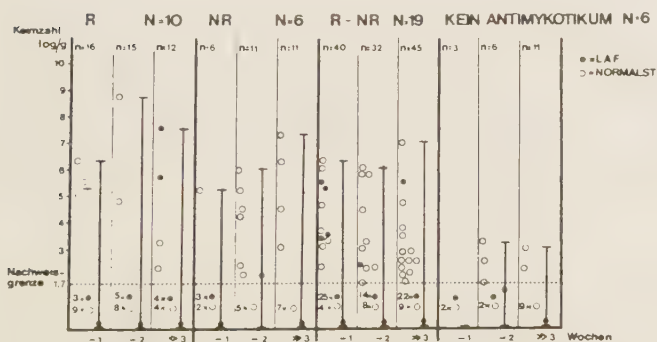
Hier ist unter den Antibiotika-Regimes Col und Col+Bac ein leichter Abfall der Bacteroides im Laufe der Therapie zu verzeichnen. Unter allen anderen Protokollen ist keine Beziehung zwischen Behandlungsdauer und Keimzahl, bzw. zwischen Pflegebedingungen und Keimzahl erkennbar (Abb. 10).

5.3.9. Sproßpilze

Die Kolonisation mit Sproßpilzen bleibt unter der Therapie mit Antimykotika im Verlauf fast vollständig konstant. Es wirkt sich dabei nicht unterschiedlich aus, ob mit resorbierbaren, nichtresorbierbaren oder mit einer Kombination beider Antibiotikagruppen therapiert wird. Genausowenig spielt es eine Rolle, ob die Patienten auf Normalstation oder im sterilen Zelt sind (Abb. 11).

Abb. 11: Intestinale Kolonisation mit Sproßpilzen

Keimzahlen im Verlauf unter antimykotischer Therapie mit Einzelwerten, Medianwert und Bereich



5.3.10. Zusammenfassung

Aus Punkt 5.3.1. bis 5.3.9. geht hervor, daß, abgesehen von geringen Ausnahmen, die Behandlungsdauer ohne Einfluß auf die Kolonisation des Intestinaltraktes ist. Deshalb werden die folgenden Untersuchungsergebnisse ohne Berücksichtigung der Behandlungsdauer ausgewertet.

Als weiteres Ergebnis dieses Punktes ist zu erkennen, daß es, wenn überhaupt, nur eine geringe Rolle spielt, ob die Patienten auf offener Station oder unter LAF-Bedingungen gepflegt werden.

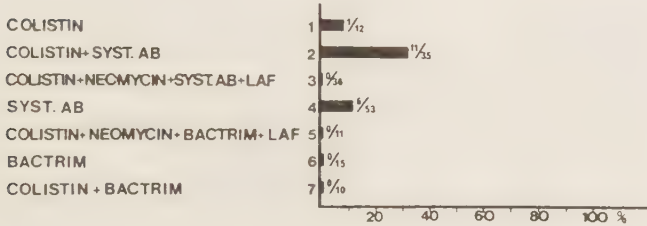
5.4. Intestinalflora unter verschiedenen Antibiotikaprotokollen

Es wird anhand von Medianwert und Bereich einerseits und prozentua-
lem Auftreten andererseits die Kolonisation des Intestinums unter
7 verschiedenen Therapieprotokollen verglichen. Zusätzlich werden
die Signifikanzen berechnet mit den Wahrscheinlichkeiten $p \leq 0,05$
und $p \leq 0,01$.

5.4.1. *Pseudomonas aeruginosa*

Die Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* ist insgesamt sehr spär-
lich. Abgesehen von einem einzigen positiven Fall unter Col, tritt
diese Keimart nur während der Therapie mit Col+AB (in 31% der Fälle)
und unter AB (in 11%) auf. Eine Kolonisation mit *Pseudomonas aerugi-*
nosa tritt also nur bei Therapieprotokollen mit Systemischen Anti-
biotika auf, allerdings mit Ausnahme von Col+Neo+AB (Abb. 12, 13).

Abb. 12: Intestinale Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* unter antibiotischer Therapie



$p \leq 0,05$: 2 : 6 $p \leq 0,01$: 2 : 3
 2 : 4

Abb. 13: Intestinale Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa*
 Keimzählung (Medianwert und Bereich) unter Antibiotika

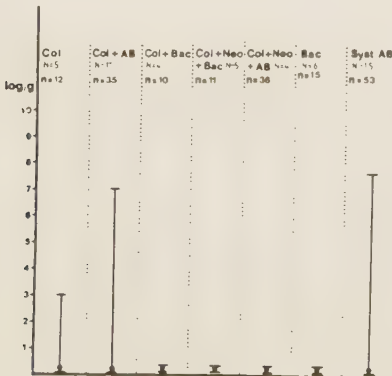
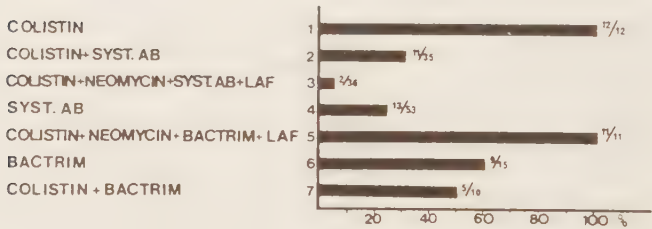
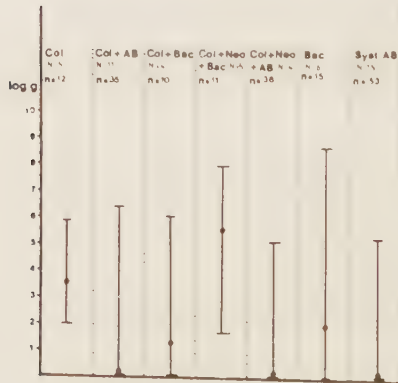


Abb. 14: Intestinale Kolonisation mit Staphylokokken unter antibiotischer Therapie



$p \leq 0,05$: 1 : 6 4 : 7 $p \leq 0,01$: 1 : 2 3 : 5
 2 : 3 5 : 6 1 : 3 3 : 6
 3 : 4 5 : 7 1 : 4 3 : 7
 4 : 6 2 : 5 4 : 5

Abb. 15: Intestinale Kolonisation mit Staphylokokken
Keimzählung (Medianwert und Bereich) unter Antibiotika



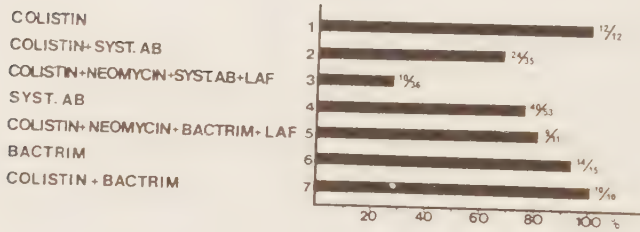
5.4.2. Staphylokokken

Unter allen untersuchten Behandlungsschemen tritt eine Kolonisation des Intestinums mit Staphylokokken auf. Auffallend häufig ist das Vorkommen unter Col+Neo+Bac. Während dieser Therapie kommen Staphylokokken in jedem der untersuchten Stühle vor, in Keimzahlen bis zu $\log 8$ Keime / g Stuhl. Unter Col+Neo+AB werden unter 36 Fällen nur zweimal Staphylokokken gefunden. Auch während der Therapie mit Col allein wird in allen 12 untersuchten Proben diese Keimart gefunden, in Keimzahlen bis $\log 5,9$ Keime / g Stuhl. In den übrigen Therapieprotokollen treten Staphylokokken in 25-60% der Fälle auf. Die höchsten Keimzahlen bis $\log 8,7$ Keime / g Stuhl findet man unter Bac. Insgesamt tritt eine Reduktion der Keimzahlen der Staphylokokken unter den Therapieprotokollen auf, bei denen nichtresorbierbare Antibiotika mit Systemischen Antibiotika kombiniert, oder Systemische Antibiotika allein gegeben werden (Abb. 14, 15).

5.4.3. Enterokokken

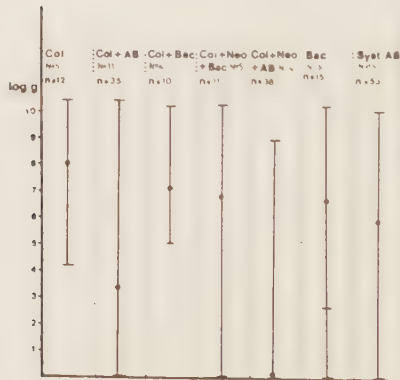
Die Therapieprotokolle Col, Col+Bac, Bac und Col+Neo+Bac lassen die intestinale Kolonisation mit Enterokokken, im Vergleich zur Normalflora gesunder Kinder, unbeeinflusst. Während dieser Therapien findet man bis auf eine Ausnahme unter Bac diesen Keim in allen untersuchten Proben. Durch AB und Col+AB werden die Enterokokken der Intestinalflora dezimiert. Die stärkste Reduktion der Enterokokken findet man unter Col+Neo+AB. Nur in 10 von 36 Fällen tritt eine Kolonisation mit Enterokokken auf, mit Keimzahlen bis maximal $\log 9$ Keime / g Stuhl. Unter allen anderen Therapieprotokollen liegen die Maximalwerte bei über $\log 10$ Keime / g Stuhl. Es verhält sich also hier ähnlich wie bei den Staphylokokken: eine Reduzierung der Keime erfolgt hauptsächlich unter den Therapie-Schemen, bei denen Systemische Antibiotika eingesetzt werden (Abb. 16, 17).

Abb. 16: Intestinale Kolonisation mit Enterokokken unter
antibiotischer Therapie



$p \leq 0,01$: 1 : 3 3 : 5
 2 : 3 3 : 6
 3 : 4 3 : 7

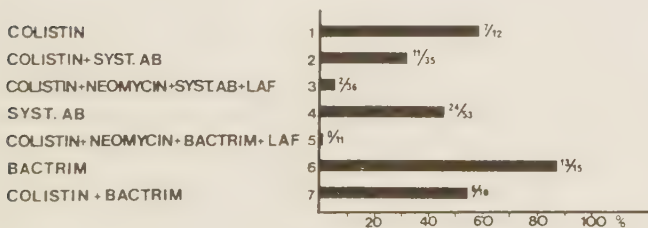
Abb. 17: Intestinale Kolonisation mit Enterokokken
Keimzählung (Medianwert und Bereich) unter Antibiotika



5.4.4. Enterobacteriaceae

Enterobakterien werden mit allen untersuchten Therapieprotokollen reduziert, außer während der Therapie mit Bac, wo in 13 von 15 Fällen Keime dieser Art gefunden werden. Die stärkste Reduzierung erfolgt mit Col+Neo+Bac, wo in keinem einzigen Fall eine Kolonisation mit Enterobacteriaceae stattfindet, gefolgt von Col+Neo+AB mit 2 positiven Fällen bei 36 Untersuchungen bei Keimzahlen bis log 3,5 Keime / g Stuhl. Während der Therapie mit Col und Col+Bac werden in knapp 60% der untersuchten Stuhlproben Enterobakterien gesehen. Dabei liegen die Keimzahlen unter Col deutlich niedriger als unter der Kombinationsbehandlung Col+Bac. Die Therapieprotokolle Col+AB und AB verhalten sich in etwa gleich, was die Beeinflussung der intestinalen Enterobakterien anbelangt. Die Keimart wird in beiden Fällen reduziert, es treten aber vereinzelt Keimzahlen bis log 10 Keime / g Stuhl auf. Eine Eliminierung der Enterobacteriaceae ist in 53 von 88 Fällen belegbar (Abb. 18, 19).

Abb. 18: Intestinale Kolonisation mit Enterobacteriaceae unter antibiotischer Therapie



$p \leq 0,05$: 2 : 3

4 : 5

4 : 6

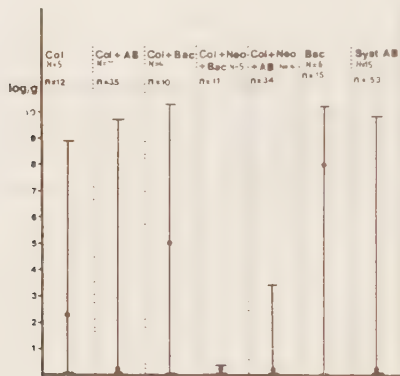
$p \leq 0,01$: 1 : 3 3 : 6

1 : 5 3 : 7

2 : 6 5 : 6

3 : 4 5 : 7

Abb. 19: Intestinale Kolonisation mit Enterobacteriaceae
Keimzählung (Medianwert und Bereich) unter Antibiotika



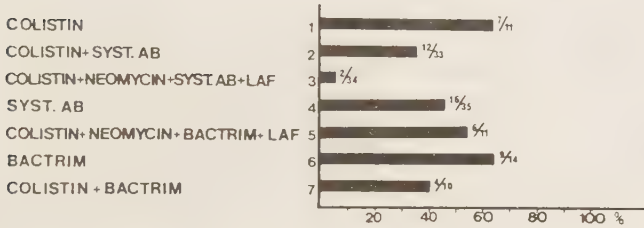
5.4.5. Aerobe Lactobazillen

Eine Kolonisation mit aeroben Lactobazillen findet man bei sämtlichen Therapieprotokollen, unter Col+Neo+AB nur in 2 von 34 Fällen mit Keimzahlen bis log 6 Keime / g Stuhl. Die geringste Reduktion sieht man unter Col und unter Bac. Hier kommen Lactobazillen in 65% der untersuchten Proben vor, bei Werten bis log 10 Keime / g Stuhl. Verwendet man allerdings Col und Bac als Kombinationstherapie, scheinen diese Antibiotika, genauso wie Col, kombiniert mit AB, eine Reduktion der aeroben Lactobazillen in der Darmflora zu bewirken (Abb. 20, 21).

5.4.6. Clostridium perfringens

Am meisten wird Clostridium perfringens unter Bac, Col+Bac und unter AB isoliert, nämlich in ca. 60% mit durchschnittlichen Keimzahlen um log 3 Keime / g Stuhl. Mit sämtlichen anderen Therapieprotokollen kann eine gute Suppression von Clostridium perfringens in der Intestinalflora erreicht werden. Es treten zwar vereinzelt Werte bis log 8 Keime / g Stuhl auf, aber zum größten Teil ist dieses Bakterium nicht nachweisbar (Abb. 22, 23).

Abb. 20: Intestinale Kolonisation mit aeroben Lactobazillen unter antibiotischer Therapie



$p \leq 0,05$: 3 : 7

$p \leq 0,01$: 1 : 3 3 : 5

2 : 3 3 : 6

3 : 4

Abb. 21: Intestinale Kolonisation mit aeroben Lactobazillen
Keimzählung (Medianwert und Bereich) unter Antibiotika

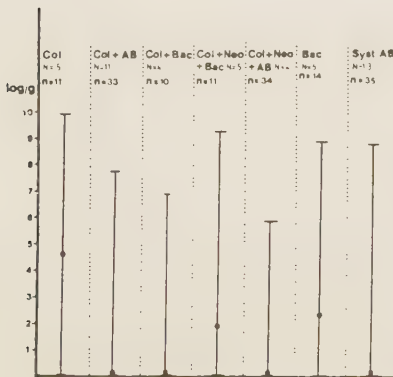
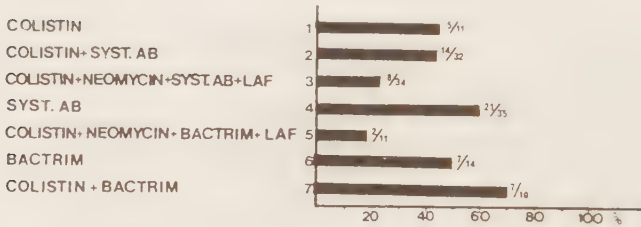


Abb. 22: Intestinale Kolonisation mit *Clostridium perfringens*
unter antibiotischer Therapie

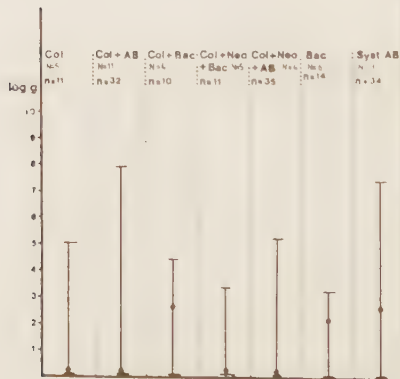


$p \leq 0,05$: 3 : 7

$p \leq 0,01$: 3 : 4

5 : 7

Abb. 23: Intestinale Kolonisation mit *Clostridium perfringens*
Keimzählung (Medianwert und Bereich) unter Antibiotika



5.4.7. Clostridium difficile

Es kann hier nur gezeigt werden, daß es unter sämtlichen Therapieprotokollen zu einer Kolonisation mit Clostridium difficile kommt, unabhängig davon, ob die Behandlung unter LAF-Bedingungen oder auf offener Station erfolgt.

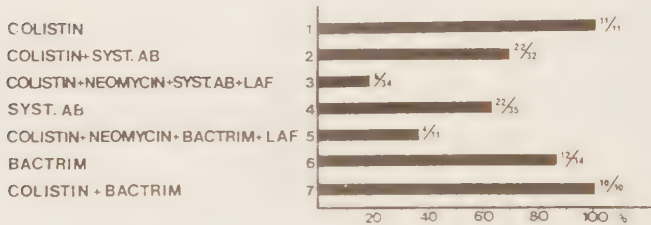
Tab. 5: Nachweis von Clostridium difficile unter
antibiotischer Therapie

Therapieprotokoll	Anzahl der Nachweise von Clostr. difficile
Col	1
Col+AB	3
Col+Bac	1
Col+Neo+Bac (unter LAF)	1
Col+Neo+AB (unter LAF)	1
Bac	4
AB	2
AB (unter LAF)	1

5.4.8. Bifido-Bakterien

Die intestinale Kolonisation mit Bifidobakterien wird am stärksten durch die Antibiotika-Kombinationen Col+Neo+Bac, bzw. Col+Neo+AB beeinflusst. Unter diesen Therapieschemen findet man diese Bakterien nur in 37%, bzw. 20% der untersuchten Fälle, mit Keimzahlen, die größtenteils weit unter $\log 10$ Keime / g Stuhl liegen. Keine Reduktion der Bifido-Flora erfolgt unter der Therapie mit Col und mit Col in Kombination mit Bac. In 100% der Proben findet man diesen Keim mit Werten um $\log 10$ Keime / g Stuhl. Unter AB, Bac und Col+AB findet man eine mäßige Reduktion, mit dem Großteil der Keimzahlen unter $\log 5$ Keime / g Stuhl (Abb. 24, 25).

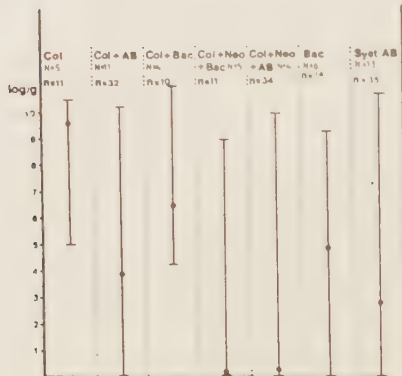
Abb. 24: Intestinale Kolonisation mit Bifidobakterien unter
antibiotischer Therapie



$p \leq 0,05$: 1 : 4
5 : 6

$p \leq 0,01$: 1 : 3 3 : 6
1 : 5 3 : 7
2 : 3 5 : 7
3 : 4

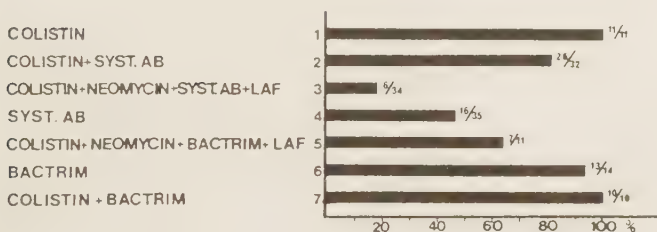
Abb. 25: Intestinale Kolonisation mit Bifidobakterien
Keimzahlen (Medianwert und Bereich) unter Antibiotika



5.4.9. Bacteroides

Einen starken Rückgang der Keime der Bacteroides-Gruppe findet man während der Therapie mit AB und Col+Neo+AB. Es kommen zwar vereinzelt Keimzahlen bis log 10 Keime / g Stuhl vor, aber beim größten Teil der Untersuchungen liegen die Werte unter der Nachweisgrenze von 1,7 Keime / g Stuhl. Eine mäßige Reduktion der Bacteroidesflora sieht man während der Behandlung mit Col+Neo+Bac und Col+AB. Hierunter liegt die Mehrzahl der Werte unter log 4 Keime / g Stuhl, bzw. log 5,5 Keime / g Stuhl. Col, Bac und die Kombination aus beiden lassen diese Bakteriengruppe unbeeinflusst (Abb. 26, 27).

Abb. 26: Intestinale Kolonisation mit Bacteroides unter antibiotischer Therapie



$p \leq 0,05$: 3 : 4.

3 : 5

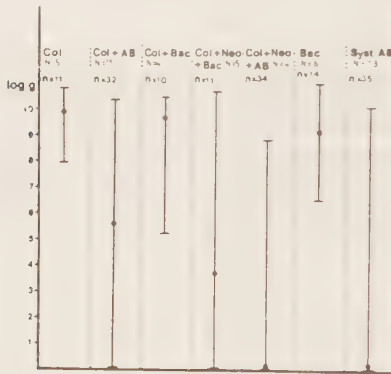
$p \leq 0,01$: 1 : 3 3 : 6

1 : 4 3 : 7

2 : 3 4 : 6

2 : 4 4 : 7

Abb. 27: Intestinale Kolonisation mit Bacteroides
Keimzahlen (Medianwert und Bereich) unter Antibiotika



5.4.10. Sproßpilze

Unter der Kombination R+NR sieht man in 35 von 117 Fällen Pilze, ähnlich wie unter der Monotherapie mit R, wo Sproßpilze in 10 von 43 untersuchten Fällen nachweisbar sind. Es ist auffällig, daß während der Therapie mit NR am häufigsten Pilze zu sehen sind, häufiger als bei Kindern, die ohne Pilzprophylaxe sind. Ohne Antimykotika treten auch die kleinsten Keimzahlen mit Werten bis log 3 Keime / g Stuhl auf (Abb. 28, 29).

Kolonisation mit Sproßpilzen unter antibiotischer/antimykotischer Therapie

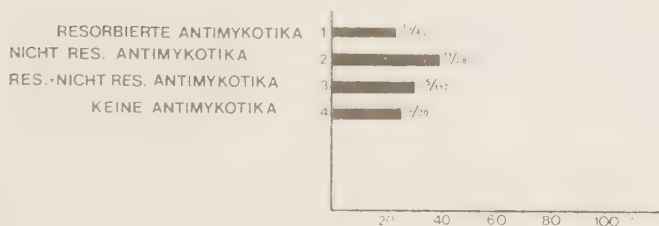
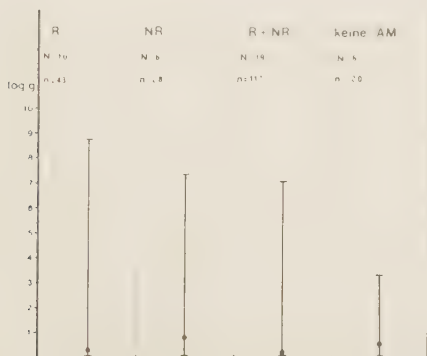


Abb. 29: Intestinale Kolonisation mit Sproßpilzen
Keimzahlen (Medianwert und Bereich) unter
Antibiotika/Antimykotika



Tab. 6: Der Effekt der Therapieprotokolle auf die klinisch relevanten Bakterien der Darmflora

Bakterien	Therapieprotokolle						
	Col	Bac	Col+Bac	Col+Neo+ Bac	AB	Col+AB	Col+Neo+ AB
Entero- kokken	Ø	Ø	Ø	Ø	↓?	↓	↓↓
Entero- bakterien	↓	Ø	↓	↓↓	↓	↓	↓↓
Bifido- bakterien	Ø	↓	Ø	↓↓	↓	↓	↓↓
Bacte- roides	Ø	Ø	Ø	↓	↓↓	↓	↓↓
Pseudo- monas	↑??	Ø	Ø	Ø	↑	↑↑	Ø
Staphylo- kokken	Ø	↓?	↓?	Ø	↓	↓	↓↓
Clost. perfr.	↓	Ø	Ø	↓	Ø	↓	↓↓
Lacto- bazillen	Ø	Ø	↓	Ø	↓	↓	↓↓

Abkürzungen:

- Ø kein erkennbarer Einfluß, bezogen auf Normalflora
- ↓ Reduktion der Keimzahl, bezogen auf Normalflora
- ↓? fragliche Reduktion der Keimzahl, bezogen auf Normalflora
- ↓↓ starke Reduktion der Keimzahl, bezogen auf Normalflora
- ↑ Zunahme der Keimzahl, bezogen auf Normalflora
- ↑? fragliche Zunahme der Keimzahl, bezogen auf Normalflora

5.4.11. Zusammenfassung

1. Den stärksten Einfluß auf die Darmflora insgesamt hat das Therapieprotokoll Col+Neo+AB, gefolgt von Col+Neo+Bac, Col+AB und AB.
2. Die als Infektionserreger wichtigen Enterobakterien werden am stärksten durch Neo in Kombination mit Col und AB und durch Neo in Kombination mit Col und Bac in der Intestinalflora beeinflusst.
3. Die Keimzahlen der Staphylokokken sind durch AB signifikant zu reduzieren.
4. Unter der Therapie mit AB ist mit einer Zunahme von *Pseudomonas aeruginosa* zu rechnen. Dieser Effekt ist durch zusätzliche Anwendung von Neomycin blockierbar.

5.5. Relation der Keimzahlen (Mittelwert) zur Leukozytenzahl unter antibiotischer Therapie

Durch diesen Vergleich soll untersucht werden, ob ein Zusammenhang besteht zwischen Keimzahlen (unter antibiotischer Therapie) und der Leukozytenzahl. Es wird das Wachstum der verschiedenen Darmbakterien (Mittelwert der Keimzahlen) unter Leukopenie (Leukozyten $\leq 1000 \text{ mm}^3$), zwischen 1000 und 2000 und bei Leukozyten über 2000 mm^3 betrachtet. Die Behandlungsdauer bleibt unberücksichtigt, da diese, wie aus 5.3. hervorgeht, weitgehend ohne Einfluß auf das Bakterienwachstum ist.

5.5.1. Relation zwischen Keimzahl und Leukozytenzahl unter Colistin

Ein Zusammenhang zwischen Keimzahl und Leukozytenzahl besteht nicht. Bei hohen Leukozytenwerten ist lediglich ein Anstieg von *Pseudomonas aeruginosa* und *Clostridium perfringens* erkennbar. Bei dem Anstieg von *Pseudomonas aeruginosa* muß man berücksichtigen, daß dieser durch einen einzigen positiven Befund hervorgerufen wird (Abb. 30, 31).

5.5.2. Relation zwischen Keimzahl und Leukozytenzahl unter Bactrim

Außer einem Anstieg der aeroben Lactobazillen mit steigender Leukozytenzahl, ist bei keiner weiteren Keimart eine Korrelation zwischen Keimzahl und Leukozytenzahl erkennbar (Abb. 30, 31).

Abb. 30: Aerobe Darmflora unter Antibiotika

Relation der Keimzahlen (Mittelwert) zur Leukozytenzahl

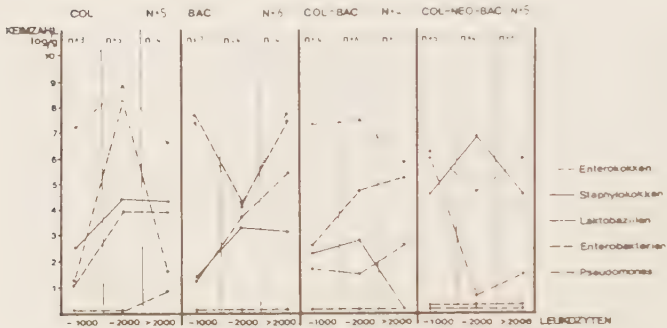
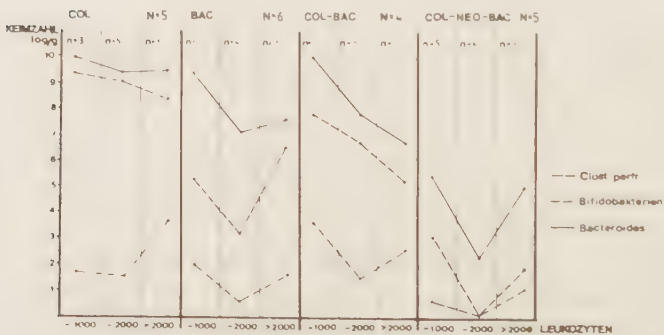


Abb. 31: Anaerobe Darmflora unter Antibiotika

Relation der Keimzahlen (Mittelwert) zur Leukozytenzahl



5.5.3. Relation zwischen Keimzahl und Leukozytenzahl unter Colistin + Bactrim

Mit steigenden Leukozytenzahlen ist im Durchschnitt ein Abfall von Bifidobakterien und Bacteroides und ein Anstieg von Enterobakterien erkennbar. Die Werte der anderen Keimarten bleiben entweder konstant (Pseudomonas) oder steigen und sinken, aber ohne mit dem Anstieg der Leukozyten zu korrelieren (Abb. 30, 31).

5.5.4. Relation zwischen Keimzahl und Leukozytenzahl unter Colistin + Neomycin + Bactrim

Es treten bei fast allen Bakterienarten hohe und kleine Keimzahlen-mittelwerte auf, aber völlig beziehungslos zum Verhalten der Leukozyten (Abb. 30, 31).

5.5.5. Relation zwischen Keimzahl und Leukozytenzahl unter Systemischen Antibiotika

Die Enterobakterien und Clostridium perfringens weisen, im Durchschnitt gesehen, mit steigender Leukozytenzahl eine leichte Vermehrung auf. Die Pseudomonas- und Staphylokokkenzahlen bleiben während des gesamten Verlaufs konstant. Die Keimzahlen von Enterokokken, aeroben Lactobazillen, Bifidobakterien und Bacteroides schwanken insgesamt sehr, eine Korrelation zur Leukozytenzahl ist nicht nachweisbar (Abb. 32, 33).

5.5.6. Relation zwischen Keimzahl und Leukozytenzahl unter Colistin + Systemische Antibiotika

Die gesamte aerobe Darmflora weist in ihren durchschnittlichen Keimzahlen größere Schwankungen auf, ein Bezug zur Leukozytenzahl ist aber nicht wahrscheinlich. Was die Anaerobier anbelangt, ist ein leichter Abfall der Keimzahlen von Clostridium perfringens und Bifidobakterien mit steigenden Leukozyten anzunehmen (Abb. 32, 33).

5.5.7. Relation zwischen Keimzahl und Leukozytenzahl unter Colistin + Neomycin + Systemische Antibiotika

Die unter diesem Therapieprotokoll insgesamt sehr kleinen Keimzahlen

bleiben für *Pseudomonas*, *Staphylokokken*, *Enterobakterien* konstant. *Lactobazillen* konstant. *Enterokokken* und *Clostridium perfringens* steigen an; *Bifidobakterien* und *Bacteroides* sinken ab, aber ohne erkennbare Beziehung zur Leukozytenzahl (Abb. 32, 33).

Abb. 32: Aerobe Darmflora unter Antibiotika

Relation der Keimzahlen (Mittelwert) zur Leukozytenzahl

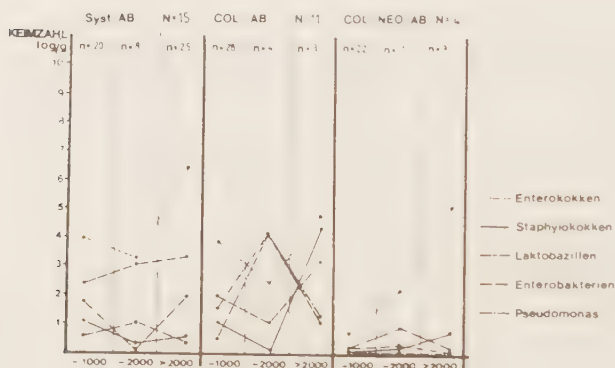
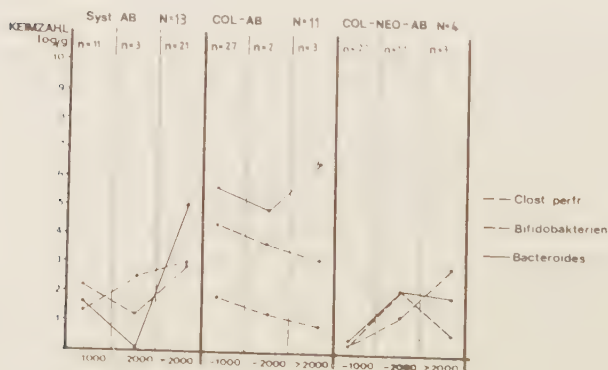


Abb. 33: Anaerobe Darmflora unter Antibiotika

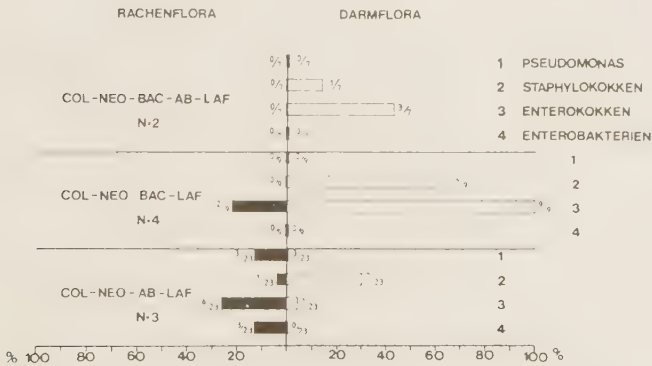
Relation der Keimzahlen (Mittelwert) zur Leukozytenzahl



5.6. Rachenflora und Darmflora im Vergleich

Um einen Vergleich zwischen Darmflora und Rachenflora unter antibiotischer Therapie anstellen zu können, wurde bei fünf Kindern, die unter LAF-Bedingungen gepflegt wurden, zusätzlich zum Stuhl Rachen-spülflüssigkeit auf aerobe Keime untersucht. Beide Probenentnahmen fanden jeweils am selben Tag statt.

Abb. 34: Rachenflora und Darmflora im Vergleich
Wachstum aerober Keime unter antibiotischer Therapie



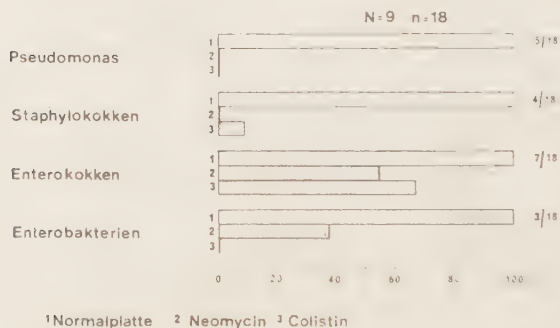
Man sieht, daß mit dem Therapieprotokoll Col+Neo+Bac+AB in der Rachenflora in keinem einzigen Fall aerobe Bakterien zu sehen sind, der Darm aber in fast 50% mit Enterokokken und in einem Fall mit Staphylokokken kolonisiert ist. Unter Col+Neo+Bac verhält es sich ähnlich: in der Rachenspülflüssigkeit können in 2 von 9 Fällen Enterokokken differenziert werden, sonst keine weiteren aerob wachsenden Keime. Im Stuhl findet man Enterokokken in 100% der Untersuchungen, zusätzlich bei fast 70% Staphylokokken. Unter der Therapie mit Col+Neo+AB findet man in der Darmflora auch Staphylokokken und Enterokokken, allerdings nur in 30, bzw. 5% der untersuchten Proben. In der Rachenspülflüssigkeit aber findet man sämtliche aerobe Keime (Abb. 34).

5.7. Resistenz-Testung

Während dieser Studie wurde bei 115 Stuhlproben zusätzlich zur Keimbestimmung die Resistenz der aeroben Bakterien gegen Colistin und Neomycin getestet. Von den gesamten Untersuchungen können nur die Bestimmungen unter Col+AB, Col+Neo+AB, AB und Bac ausgewertet werden, da unter den übrigen Therapieprotokollen zu wenig Untersuchungsergebnisse vorliegen.

Bei den folgenden 4 Abbildungen (Abb. 35 bis 38) wird das Keimwachstum der Normalplatte mit 100% angesetzt, das Wachstum auf der Neomycin-, bzw. Colistin-Platte wird in Relation dazu aufgetragen.

Abb. 35: Colistin- und Neomycin-Resistenz unter Col+AB



5.7.1. Colistin- und Neomycin-Resistenz unter Colistin + Systemische Antibiotika

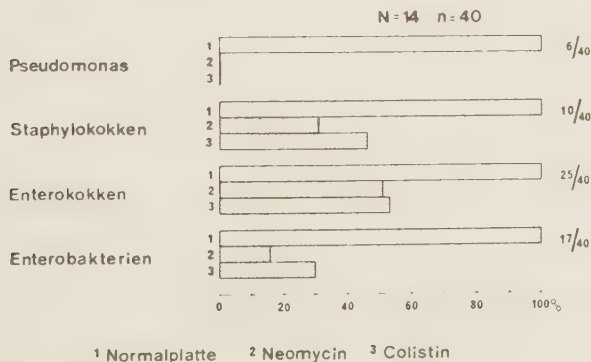
Man findet während der Therapie mit Col+AB *Pseudomonas aeruginosa*, Staphylokokken, Enterokokken und Enterobakterien. *Pseudomonas*-Spezies sind aber sowohl auf der Colistin-, als auch auf der Neomycin-Platte nicht mehr nachweisbar. Genauso findet man Staphylokokken nur in geringem Maße auf der Colistin-Platte und in keinem einzigen Fall auf der Neomycin-Platte. Die unter diesem Therapieprotokoll kulturierten

vierten Enterokokken sind zu etwas mehr als 50% resistent gegen Colistin, bzw. Neomycin. Bei den Enterobakterien sind ca. 40% resistent gegen Neomycin, sie sind aber zu 100% Colistin-empfindlich (Abb. 35).

5.7.2. Colistin- und Neomycin-Resistenz unter Systemischen Antibiotika

Die unter diesem Antibiotika-Regime auftretenden Pseudomonas-Keime findet man zu einem Drittel auch auf der Neomycin- und Colistin-Platte. Die Enterokokken scheinen fast völlig resistent zu sein, sowohl gegen Colistin, als auch gegen Neomycin. Die Enterobakterien hingegen sind bis auf wenige Ausnahmen sowohl gegen Neomycin, als auch gegen Colistin empfindlich. Resistenzverhalten findet man bei den Staphylokokken, und zwar in der Hälfte der Fälle gegen Colistin und zu einem Drittel gegen Neomycin (Abb. 36).

Abb. 36: Colistin- und Neomycin-Resistenz unter AB



5.7.3. Colistin- und Neomycin-Resistenz unter

Colistin + Neomycin + Systemische Antibiotika

Während der Behandlung mit dieser Antibiotika-Kombination findet man keine Kolonisation des Darmes mit *Pseudomonas aeruginosa* und Enterobacteriaceae. Die nachweisbaren Staphylokokken sind ohne Ausnahme nicht empfindlich auf Neomycin oder Colistin. Ähnlich verhält es sich mit den Enterokokken: man findet zu fast 100% eine Resistenz gegen Neomycin und in 86% eine Resistenz gegen Colistin (Abb. 37).

5.7.4. Colistin- und Neomycin-Resistenz unter Bactrim

Auch unter diesem Therapieprotokoll findet man kein Wachstum von *Pseudomonas aeruginosa*. Bei den Staphylokokken findet man eine vollständige Resistenz gegen Neomycin und zu knapp drei Viertel gegen Colistin. Bei den Enterokokken verhält es sich umgekehrt: es ist in keinem einzigen der untersuchten Fälle eine Empfindlichkeit auf Colistin nachweisbar, auf Neomycin in etwas mehr als einem Viertel. Die Hälfte der unter einer Therapie mit Bactrim kultivierbaren Enterobakterien ist gegen Neomycin resistent, ein Drittel gegen Colistin (Abb. 38).

Abb. 37: Colistin- und Neomycin-Resistenz unter Col+Neo+AB

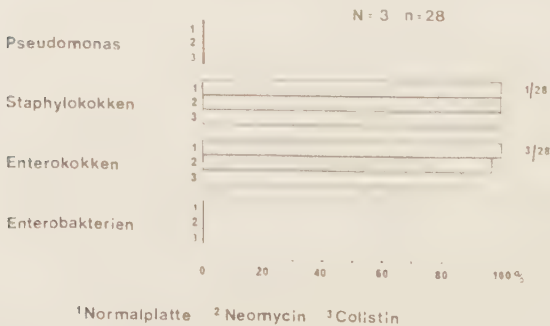
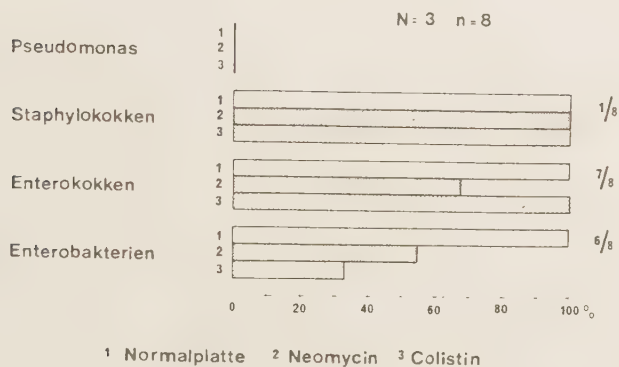


Abb. 38: Colistin- und Neomycin-Resistenz unter Bac



6. DISKUSSION

6.1. Allgemeines

Während man sich in letzter Zeit darin einig ist, daß Patienten mit Granulozytopenie unter zytostatischer Therapie vorallem durch aerob wachsende Keime ihrer Intestinalflora infektionsgefährdet sind (40, 66, 77), und die beste Infektionsprophylaxe die Selektive Darmdekongamination darstellt (11, 20, 29, 58, 80, 81), gibt es nur wenige Untersuchungen darüber, wie spezifisch die verschiedenen eingesetzten Antibiotika auf die einzelnen Komponenten der Darmflora wirken (29, 35, 72).

In dieser Studie wird nun der Versuch unternommen, bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen unter immunsuppressiver Therapie den Einfluß verschiedener, schwer resorbierbarer Antibiotika und Antibiotika-Kombinationen, auch in Kombination mit systemisch wirkenden Antibiotika, auf die verschiedenen Keime der aeroben und anaeroben Intestinalflora zu untersuchen.

6.2. Methodik

Die Stuhlproben, gewonnen durch Spontanentleerungen, wurden so schnell wie möglich kulturell angesetzt, um größere Keimverschiebungen zu verhindern. Lag die Gewinnung der Stuhlprobe länger als zwei Stunden zurück, wurde auf eine Kultur der Anaerobier verzichtet, da nach dieser Zeitspanne mit einem Verlust der Anaerobier gerechnet werden muß (8, 9), es sei denn, die Probe wird in einem bestimmten Transportmedium aufbewahrt (59).

Wie unter Punkt 3. (Methodik) beschrieben, wurde die aerobe Stuhlflora in zwei voneinander unabhängigen Laboratorien bestimmt. In 95% wurden gleiche Keimmengen gezählt, bei den restlichen Bestimmungen ergaben sich Differenzen von log 3-4 Keime / g Stuhl.

6.3. Material

Die Studie basiert auf Patientengut, das aus 2 verschiedenen Kliniken gewonnen wurde. Davon stand ein Teil der Patienten unter konservativer Therapie, ein Teil war knochenmarkstransplantiert. Das hat

zur Folge, daß bei den 30 untersuchten Patienten verschiedenste Therapieprotokolle angewandt wurden. In die Auswertung kamen nur diese Protokolle, unter denen mindestens 4 Patienten untersucht worden waren. Daraus ergibt sich, daß einige Untersuchungsergebnisse nicht berücksichtigt werden konnten. Um größere Verfälschungen zu vermeiden, wurde darauf geachtet, daß pro Untersuchungsgruppe von jedem Patienten etwa 2 Stuhlproben pro Woche ausgewertet wurden.

Die Probanden wurden nicht nach besonderen Kriterien ausgewählt, sondern es wurde nur darauf geachtet, daß es sich um Kinder mit Granulocytopenie bei onkologischer Erkrankung handelte. Die jeweilige antibiotische Therapie war nicht nach den Bedürfnissen der Studie ausgerichtet, sondern lag, genauso wie die Dosierung, immer im Ermessen des behandelnden Arztes. Sämtliche Kinder bekamen keine besondere Diät, obwohl die Besiedelung des Darmes zum Teil auch von der Nahrung abhängig ist. So scheinen sich z. B. aerobe Keime unter dem Einfluß von Eiweißkost besonders stark zu vermehren (21). Lediglich die Kinder, die unter strikter reverser Isolation gepflegt wurden, bekamen sterilisierte Kost.

Es wurden Patienten im Alter von 1 1/2 bis 18 Jahren untersucht, also Kleinkind bis Erwachsener. Auf die Auswertung der Ergebnisse ist das aber ohne große Konsequenz, weil die Faecelflora von Kleinkindern der von Erwachsenen sehr nahe kommt (32, 50).

Eine zusätzlich Untersuchung der Infektionshäufigkeit wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht vorgenommen, da schon mehrfach nachgewiesen wurde, daß mit Hilfe der Selektiven Darmdekontamination das Infektionsrisiko gesenkt wird (11, 18, 20, 28, 29, 30, 40, 68).

6.4. Normale Stuhlflora

Es wird in dieser Arbeit im Allgemeinen nur die Keimzahl im Stuhl bestimmt, die, wie aufwendige Untersuchungen zeigten, repräsentativ ist für die Flora des unteren Kolon (53).

Tab. 7: Zusammensetzung der aeroben Stuhlflora bei Kleinkindern
nach Mitsouka, Hayakawa (52)

Keimzahlen (log / g Stuhl)

Enterobacteriaceae	Staphylokokken	Streptokokken	Hefepilze
8,0	4,0	7,8	4,2

Tab. 8: Zusammensetzung der anaeroben Stuhlflora bei Kleinkindern
nach Mitsouka, Hayakawa (52)

Keimzahlen (log / g Stuhl)

Bacteroides-Gruppe	Bifidobakterien	Clostridien	Lactobazillen
10,4	10,1	7,0	8,0

Die Faecalflora von Kleinkindern kommt der von Erwachsenen qualitativ und quantitativ sehr nahe (34, 52). Bifidobakterien und Bacteroides-Gruppe bilden mit Keimzahlen von log 10 Keime / g Stuhl die Hauptflora (21, 27, 35, 52, 85), wobei die Bifidoflora unabhängig von der Nahrung oder von individuellen Einflüssen konstant mit hohen Keimzahlen vorkommt (21). *Escherichia coli* trifft man beim gesunden Menschen mit Keimzahlen von log 6-8 Keime / g Stuhl (48). Eine Zunahme auf $\geq$ log 8 Keime / g Stuhl ist oft bei Älteren und Abwehrgeschwächten zu beobachten (48). Mehr zur transienten Faecalflora gehören Keime wie *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*. Sie kommen in Keimzahlen $\leq$ log 5 Keime / g Stuhl vor (48), können aber bei Suppression der Normalflora, z. B. durch Antibiotika, an Bedeutung gewinnen, weil gerade beim abwehrgeschwächten Patienten vom Darm ausgehende Infektionen durch diese transienten Keime gefürchtet werden (51, 84).

Unabhängig von der Keimzahl ist das Auftreten von Salmonellen und Shigellen in der Regel als pathologisch zu bewerten (48).

6.5. Ergebnisse

Bei der Diskussion der Befunde ist zu berücksichtigen, daß sich die gesamten Keimzahlen auf die Faecalflora beziehen. Damit ist nur die Besiedelung des unteren Kolons repräsentiert, oberes Kolon und Dünndarm können andere Keimkorrelationen aufweisen (51, 52).

6.5.1. Darmflora in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer

Um zu prüfen, ob die Dauer der Therapie einen Einfluß auf das Keimwachstum hat, wurde unter verschiedenen Antibiotika-Regimes ein Vergleich der Keimzahlen anhand von Medianwert und Bereich nach einer, zwei und ab der dritten Behandlungswoche angestellt. Da es bisher darüber kaum Untersuchungen gibt, muß auf Vergleiche mit früheren Erkenntnissen weitgehend verzichtet werden.

In dieser Studie ist kein signifikanter Zusammenhang zwischen Keimzahl und Behandlungsdauer erkennbar. Das heißt also, daß die Dekontamination schon innerhalb weniger Tage erfolgreich ist und ein Selektionsdruck nicht auftritt. Man könnte daraus folgern, daß dem Anaerobieranteil nicht die Bedeutung zukommt, wie bisher geglaubt wurde (74, 75,77).

Die Kolonisation mit Pilzen bleibt unter der Therapie mit Antimykotika ziemlich konstant. Der Abfall der Bifidobakterien unter Bac, bzw. unter Col+Bac ist eigentlich nicht im Sinne der SDD. Ein Anstieg der Staphylokokken, bzw. Enterobakterien ist eventuell auf eine vermehrte Resistenzbildung dieser Keime gegen die jeweiligen Antibiotika zurückzuführen. Dies wird gesondert diskutiert (siehe 6.5.4.).

6.5.2. Darmflora in Abhängigkeit von der Leukozytenzahl

Dieser Punkt, in dem nach einem Zusammenhang zwischen Keimzahl und Leukozytenzahl gesucht wird, bringt keine positive Korrelation. Zum größten Teil ist keinerlei Beziehung zwischen Keimwachstum und Leukozytenzahl erkennbar. Es wurde zwar bei dieser Auswertung darauf verzichtet, Behandlungsdauer und Pflegebedingungen (offene Station-Sterileinheit) zu berücksichtigen, diese Parameter scheinen aber auf die Kolonisation des Darmes ohne wesentlichen Einfluß zu sein (29,

40, 42).

Aus früheren Untersuchungen geht hervor, daß Infektionen eine Haupttodesursache bei Patienten mit malignen Erkrankungen sind, vorallem bei gleichzeitiger Granulozytopenie (2, 19, 45). Diese Infektionen werden hauptsächlich durch aerobe gramnegative Bakterien verursacht (66), während der anaeroben Darmflora eine Art Schutzfunktion zugeschrieben wird (74, 75). Es kommt bei onkologischen Patienten mit Granulozytopenie zu einer Verschiebung der Kolonisation des Intestinum in Richtung aerober gramnegativer Keime, die mit einer erheblichen Sepsisgefährdung einhergeht (39, 44, 56). Es gibt aber keine Veröffentlichungen darüber, inwieweit die aerobe, bzw. anaerobe Kolonisation des Intestinums von der Leukozytenzahl im Blut abhängig ist. Wie aus dieser Arbeit zu erkennen ist, scheint kein Zusammenhang zu bestehen.

6.5.3. Rachenflora - Darmflora

Um die Keimbeseiedelung des Oropharynx, von dem, wie aus verschiedenen Untersuchungen hervorgeht, die meisten Infektionen ausgehen (14, 44, 51), zu erfassen, und da er schlechter zu dekontaminieren ist als der Darmtrakt (1, 5, 13, 41, 44, 46, 57), wurde bei 5 Kindern, die unter LAF-Bedingungen gepflegt wurden, gleichzeitig eine aerobe Kultur von Stuhlprobe und Rachenspülflüssigkeit angelegt. Aus dieser Untersuchung geht hervor, daß kein Zusammenhang zwischen Rachenflora und Darmflora besteht (63). Aus mehreren Veröffentlichungen ist zu ersehen, daß die Dekontamination des Darmes besser gelingt, als die des Oropharynx (1, 5, 13, 41, 44, 46, 57). Dabei sind aber Oropharynx und oberer Respirationstrakt die Regionen bei Leukämiepatienten, von denen die meisten Infektionen ausgehen (4, 42). Durch den Einsatz von Antibiotika wird die physiologische Flora, bestehend aus Streptokokkus viridans und Neisserien, schnell supprimiert und neue, weitgehend resistente Mikroorganismen, wie Enterokokken, Staphylokokkus epidermidis, gramnegative Keime und Sproßpilze der Candida-Gruppe, kolonisieren den Nasen-Rachen-Raum und werden zur dominanten Flora (10, 44).

In dieser Studie findet man unter Col+Neo+Bac+AB eine sterile Rachen-

flora. Während der Therapie mit Col+Neo+AB sieht man, daß im Oropharynx alle aeroben Keimarten, einschließlich *Pseudomonas aeruginosa*, auftreten, während die Darmflora stark beeinflußt wird. Da sich im Rachenraum häufiger Bakterien, auch resistente Bakterien, aufhalten, die Infektionen verursachen (14, 44), ist es wichtig, diesen durch gezielte Anwendung von zusätzlichen Desinfizientien zu beeinflussen. Es kann auch sinnvoll sein, pathogene Mikroorganismen aus dem Oropharynx durch prophylaktische Gabe Systemischer Antibiotika zu eliminieren, bevor es zu Infektionen kommt, obwohl ein positiver Effekt nicht sicher ist (44).

6.5.4. Resistenz-Testung

Für endogene und exogene Infektionen ist die Selektion resistenter Keime von Entscheidung (32). So kommen z. B. aerobe gramnegative Bakterien, wie *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, im Gastrointestinaltrakt in verhältnismäßig geringer Zahl vor (32, 52). Dieser mehr passagere Anteil kann sich aber insbesondere unter Chemotherapie selektionieren und die übrigen Floraanteile verdrängen (32). Es gibt schon eine Menge Untersuchungen zur Resistenz-Testung; einige Ergebnisse seien hier aufgeführt:

1. Es kommt unter Tetracyclinen zu einer Selektion von resistenten Enterokokken, Enterobakterien und aeroben Lactobazillen (36).
2. Insbesondere gegen Cotrimoxazol wurde in den letzten Jahren eine zunehmende Resistenzentwicklung beobachtet (12).
3. Es wird eine häufige Resistenzentwicklung gramnegativer Keime gegen systemisch applizierte Aminoglykoside beobachtet (23, 33, 49).
4. Vorallem der mehr passagere Anteil der Darmflora, wie *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, kann sich unter einer Chemotherapie selektionieren und die übrigen Floraanteile verdrängen (32).
5. Die Resistenz ist in der Regel nicht gegen ein einzelnes, sondern gegen eine Vielzahl von Chemotherapeutika gerichtet (32).

In dieser Studie wurde neben der eigentlichen Untersuchung, dem Einfluß verschiedener Antibiotika auf die Darmflora, bei einem Teil der untersuchten Stuhlproben die Resistenzentwicklung der aeroben Bakterien gegen Colistin und gegen Neomycin getestet. Es ist aber

nicht möglich, aus diesen Daten zu ersehen, ob die verschiedenen Anteile der Flora erst im Verlauf der Therapie gegen Colistin, bzw. Neomycin resistent geworden sind.

Zum Resistenzverhalten gegen Bactrim gibt es schon mehrere Veröffentlichungen (12, 83, 87). Patienten, die mit Bactrim therapiert werden, zeigen ein wesentlich längeres infektionsfreies Intervall (40, 81, 82), aber es kommt neben schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie Verlängerung der Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Knochenmarksuppression (11, 43, 64), in den letzten Jahren zu einer vermehrten Resistenzentwicklung gegen Cotrimoxazol (12).

In dieser Studie wurde keine Resistenzbestimmung gegen Bactrim durchgeführt. Man sieht aber, daß alle Staphylokokken, die unter einer Therapie mit Bactrim wachsen, gegen Neomycin resistent sind, und daß alle Enterokokken Colistin-unempfindlich reagieren. Es ist also zu erkennen, daß resistente Stämme entstehen, wobei die Resistenz nicht gegen ein einzelnes, sondern gegen eine Vielzahl von Chemotherapeutika gerichtet sein kann (32).

Entgegen der Theorie, daß es keine Substanz gibt, die im Darm *Pseudomonas* selektioniert (32), scheint diese Untersuchung einen wichtigen Hinweis darauf zu geben, daß Systemische Antibiotika im Intestinum das Wachstum von *Pseudomonas aeruginosa* fördern, wobei es sich allerdings auch um ein sekundäres Phänomen handeln kann, dadurch, daß Konkurrenten, z. B. Anaerobier, supprimiert sind. Es sind alle *Pseudomonas*-Keime, die unter den Therapieprotokollen Col+AB, bzw. AB nachweisbar sind, zu 100% auf Colistin und Neomycin empfindlich.

In der Literatur wird eine Selektion resistenter gramnegativer Keime unter einer Behandlung mit Systemischen Antibiotika beschrieben (23, 33, 49). Unsere Ergebnisse sehen folgendermaßen aus:

1. Die unter Col, bzw. Col+AB kultivierten Enterobakterien sind nur in ganz geringem Maße resistent gegen Neomycin und Colistin.
2. Unter Col+Neo+AB findet man kein Wachstum von Enterobakterien.
3. Die Entwicklung einer Resistenz von Enterobacteriaceae kann nicht bestätigt werden.

Die unter Col+Neo+AB, bzw. unter AB wachsenden Enterokokken sind sowohl gegen Colistin, als auch gegen Neomycin resistent. Unter Col+AB ist ein Teil empfindlich, der Großteil allerdings auch resistent gegen die getesteten Antibiotika. Es zeigt sich also auch hier eine Resistenz gegen mehrere Chemotherapeutika (32).

In dieser Untersuchungsreihe wird noch mehr verdeutlicht, daß Neomycin bei der Selektiven Darmdekontamination eine besondere Rolle zu spielen scheint. Wie aus Punkt 5.4. hervorgeht, wird durch den zusätzlichen Einsatz von Neomycin eine vermehrte Reduktion der Enterobakterien, Enterokokken, Bifidobakterien und Bacteroides-Gruppe erzielt. Die Reduktion der Anaerobier ist nach der Theorie der SDD unerwünscht. Trotzdem wird Neomycin zur Infektionsprophylaxe erfolgreich eingesetzt. Dies widerspricht der Theorie der "Colonization resistance" (73, 74, 75, 77, 78, 79).

Außerdem scheint durch die zusätzliche Gabe von Neomycin der Effekt der Systemischen Antibiotika, im Darm eine vermehrte Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* hervorzurufen, blockierbar zu sein. Hier erkennt man nun, daß Neomycin auch eine Entwicklung resistenter Keime aus der Gruppe der *Pseudomonas*, bzw. der Enterobacteriaceae, gegen Systemische Antibiotika zu verhindern scheint.

Da es bisher über das Verhalten der Darmbakterien unter Neomycin nur wenige Veröffentlichungen gibt (39), könnten vielleicht diese Ergebnisse ein Anstoß sein zu einer genaueren und umfangreicheren Prüfung des Keimwachstums unter der Therapie mit Neomycin.

Insgesamt sieht man, daß oft Kreuzresistenz auftritt (32), aber es ist besser, Antibiotika-Kombinationen einzusetzen, da durch das Anwenden nur einer Substanz eine Resistenzentwicklung häufiger auftritt (11). Es ist außerdem wichtig, Resistenztestung genauer durchzuführen und neue Mittel zu erproben.

6.5.5. Intestinalflora unter verschiedenen Antibiotikaprotokollen

Die bei der vorliegenden Untersuchung gefundenen Ergebnisse nach Behandlung mit Colistin entsprechen weitgehend der Erkenntnis aus früheren Studien, daß unter Colistin die anaerobe Darmflora erhal-

ten bleibt, wobei es allerdings zu einem geringfügigen Rückgang der Keimkonzentrationen kommen kann (17, 38, 40). Es zeigt sich, daß Bifido-Bakterien und Bacteroides-Gruppe weitgehend erhalten sind; eine Reduzierung von *Clostridium perfringens* ist zu sehen. Was den Einfluß auf die aerobe Intestinalflora anbelangt, bewirkt Colistin, wie schon von Kienitz beschrieben (31), nur unbedeutende Verschiebungen. Eine eventuelle Reduktion der Enterobacteriaceae-Keimzahlen (31) kann mit dieser Studie bestätigt werden. Um den wirklichen Einfluß von Colistin auf die Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* zu bestimmen, wären mehrere Untersuchungen nötig, da aus den wenigen Werten, und vorallem dem einzigen positiven Fall von *Pseudomonas aeruginosa* unter Col, keine konkreten Schlüsse gezogen werden können.

Zum Verhalten der Darmflora unter dem Einfluß von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Bactrim) gibt es zahlreiche Untersuchungen. Die mehrfach beschriebene Reduktion der aeroben gramnegativen Bakterien, bei Erhaltung der Anaerobier (34, 35, 72, 73), kann mit unseren Ergebnissen nicht bestätigt werden. Bei unseren Untersuchungen treten Enterobakterien zum Großteil in Keimzahlen $\geq \log 7$ Keime / g Stuhl auf. Abgesehen von einer sehr fraglichen Minderung der Staphylokokken-Keimzahlen, wird die übrige aerobe Darmflora, gemäß früheren Ergebnissen (32, 34, 72), durch Bactrim nur wenig beeinflusst. Die anaeroben Anteile im Stuhl werden, wie mehrfach beschrieben (35, 72, 73, 78), durch Bactrim nicht allgemein geschont, sondern nur die Keime der Bacteroides-Gruppe (35, 55) werden in durchschnittlichen Keimzahlen von $\log 9$ Keime / g Stuhl erhalten, während Bifidobakterien reduziert werden. Es kann also gesagt werden, daß Bactrim die "Colonization resistance" vermindert (28). Trotzdem wird Bactrim häufig und erfolgreich zur Reduktion von Infektionen bei Patienten mit Granulozytopenie eingesetzt. Man könnte also sagen, daß dieses Ergebnis einen erneuten Widerspruch zur Theorie der "Colonization resistance" (73, 74, 75, 77, 78, 79) darstellt.

Die in dieser Studie untersuchten Kinder erhielten teilweise systemisch wirkende Antibiotika, teils nur während Fieberphasen, teils prophylaktisch während der gesamten Behandlungsdauer. Bei den ein-

gesetzten Mitteln handelt es sich um verschiedene Antibiotika aus der Gruppe der Penizilline, Cephalosporine, Tetracycline, Aminoglykoside. Eine Aufgliederung nach einzelnen Stoffgruppen ist in dieser Arbeit nicht möglich, da dies aufgrund der daraus resultierenden kleinen Untersuchungsgruppen eine Auswertung der Ergebnisse unmöglich machen würde.

Der Einsatz von Systemischen Antibiotika ohne gleichzeitige Verabreichung eines oralen, schwer resorbierbaren Antibiotikums bewirkt eine Reduktion der Bifidobakterien und eine zum Teil völlige Eliminierung der Keime der Bacteroides-Gruppe. Mit Ausnahme von Clostridium perfringens wird also die gesamte anaerobe Intestinalflora unterdrückt (61, 63, 67). Was die aerobe Faecalflora betrifft, findet man eine Verringerung der Kolonisation mit Enterobakterien, Staphylokokken und aeroben Lactobazillen, während das Wachstum der Enterokokken kaum beeinflusst wird (32, 34, 63). Unter AB ist eine signifikante Zunahme der Pseudomonas-Kolonisation zu erkennen. Entgegen der Veröffentlichungen, daß es keine Substanz gibt, die im Intestinum Pseudomonas selektioniert (32), muß aufgrund der vorliegenden Ergebnisse angenommen werden, daß Systemische Antibiotika eine Kolonisation mit Pseudomonas aeruginosa begünstigen.

Unter einer Therapie mit Col+AB sieht man eine nach Keimzahl und Häufigkeit der Kolonisation zunehmende intestinale Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa, noch mehr als unter AB allein. Es ist zu überlegen, ob vielleicht doch auch Colistin eine intestinale Besiedelung mit diesem Keim begünstigt, und deshalb unter Col+AB als Summierungseffekt die stärkste Darmbesiedelung mit Pseudomonas zu finden ist.

Der Effekt, daß es unter der Therapie mit systemisch wirkenden Antibiotika vermehrt zu einer Kolonisation des Darmes mit Pseudomonas aeruginosa kommt, scheint durch die zusätzliche Verabreichung von Neomycin blockierbar zu sein. Es zeigt sich nämlich, daß während einer Therapie mit Col+Neo+AB in keinem einzigen Fall Pseudomonas aeruginosa nachgewiesen werden kann. Die Patienten unter diesem Therapieprotokoll werden zwar alle unter LAF-Bedingungen gepflegt, die

Isolation scheint bei der SDD aber nicht der ausschlaggebende Punkt zu sein (29, 40). Es kam z. B. bei einem Patienten unter der Therapie mit AB zu einer Kolonisation des Darmes mit *Pseudomonas aeruginosa*, gefolgt von einer letztlich letalen Sepsis durch diesen Keim, obwohl der Patient in der Sterileinheit gepflegt wurde, in der bei keinem Kontrollabstrich *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen werden konnten.

Eine Reduzierung der Staphylokokken scheint nur durch den Einsatz von AB möglich zu sein. Eine Minderung der gesamten grampositiven Keime durch Anwendung Systemischer Antibiotika kann angenommen werden (61, 67), der Effekt ist aber durch zusätzliche Gabe von Colistin zu verstärken, vorallem was die Enterokokken anbelangt, wobei allerdings Colistin alleine keinen Einfluß auf die grampositiven Keime zu haben scheint (31).

Unter Neo, in Kombination mit Col+AB, kommt es neben dem diskutierten Effekt auf *Pseudomonas* zu einer starken Reduzierung der aeroben und anaeroben Faecalflora. Sowohl unter Col+Neo+AB, als auch unter Col+Neo+Bac kommt es zu einer Minderung der Anaerobier nach Keimzahl und Häufigkeit des Auftretens. Neomycin unterdrückt in höheren Dosen die anaeroben Floraanteile (39), dasselbe wird allerdings auch durch Anwendung Systemischer Antibiotika bewirkt (61, 63, 67). Die in dieser Studie erkennbare starke Reduktion der Anaerobier unter Col+Neo+AB ist also somit erklärbar.

Col+Neo+Bac führt zu einer starken Dezimierung der Bifidobakterien, ein summierender Effekt von Neomycin und Bactrim. Die Reduzierung von *Bacteroides* dürfte allein auf Neomycin zurückzuführen sein, da weder Colistin (31), noch Bactrim (11, 72), in Kombination oder als Monotherapie, eine Wirkung auf diese Keimgruppe zeigt. Es kann also nicht bestätigt werden, daß Col+Neo die Anaerobier schon (29).

Der Einfluß von Neomycin als Monotherapeutikum auf die Darmkolonisation kann mit dieser Studie nicht geprüft werden, da mit diesem Therapieprotokoll zu wenige Untersuchungsergebnisse vorliegen. Vergleicht man aber die Antibiotika-Kombinationen Col+AB und

Col+Neo+AB, die sich also nur durch den Einsatz von Neomycin unterscheiden, erkennt man, daß es unter Col+Neo+AB, genauso wie unter Col+AB, zu einer Reduzierung der aeroben und anaeroben Stuhlflora kommt, aber in verstärktem Maße. Die Wirkung auf die Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* bildet die schon beschriebene Ausnahme. Ein Vergleich zwischen Col+Bac und Col+Neo+Bac zeigt, daß unter letzterem Antibiotika-Regime die gesamte anaerobe Flora beeinflusst wird, von den aeroben Bakterien werden nur die Enterobakterien verstärkt reduziert.

Aufgrund dieser Betrachtungen könnte man also folgern, daß Neomycin die gesamte anaerobe Darmflora supprimiert (39), in der aeroben Flora gramnegative Keime dezimiert.

Insgesamt erfolgt eine Reduzierung der anaeroben Keime der Darmflora, abgesehen von einer Minderung der Bifidobakterien unter Bactrim, also nur, wenn man Systemische Antibiotika oder Neomycin einsetzt, wobei sich die Wirkung bei Anwendung dieser beiden Antibiotika in Kombinationstherapie zu verstärken scheint.

Die aerobe Stuhlflora wird insgesamt am stärksten dezimiert während der Therapie mit Col+Neo+AB und in etwas geringerem Maße durch Col+AB, wobei es allerdings unter Col+AB zu einem Anstieg der *Pseudomonas*-Keime kommt.

Colistin (31), und noch mehr Neomycin (29), scheint das Wachstum der Enterobakterien zu beeinflussen, während Bactrim auf die aeroben Keime kaum einen Einfluß hat (83, 87). Eine Reduktion der Staphylokokken ist nur durch den Einsatz von Systemischen Antibiotika erreichbar (61, 67).

Man kann von keinem der 7 untersuchten Therapieprotokolle sagen, daß es den Vorstellungen der Selektiven Darmdekontamination (17, 73, 74, 75, 78) entspricht. Eine Reduktion der aeroben Darmflora erfolgt zwar unter der Therapie mit Systemischen Antibiotika, allein oder in Kombination mit einem oral schwer resorbierbaren Antibiotikum, aber es kommt ebenso zu einer drastischen Abnahme der Anaerobier (61, 67) und außerdem zu einer Selektionierung der *Pseudomonas*-

Keime. Es gibt allerdings in der Literatur Beispiele dafür, daß die Sterberate gesenkt wird, wenn Breitbandantibiotika eingesetzt werden, wenn der granulozytopenische Patient fiebert (37, 50).

Aus dieser Studie geht hervor, daß auch Neomycin die anaerobe Darmflora nicht schont (29). Colistin ist weitgehend ohne Einfluß auf die Anaerobier, mit Ausnahme einer Minderung der Enterobacteriaceae-Keimzahlen bleibt aber auch die aerobe Flora unbeeinflusst (31).

Entgegen verschiedener Veröffentlichungen, daß Bactrim die aeroben Bakterien reduziert, ohne das Wachstum der anaeroben Darmflora zu beeinflussen (6, 35, 73, 78), muß aufgrund dieser Untersuchungen angenommen werden, daß Bactrim, bei oraler Anwendung, außer einer mäßigen Reduktion der Bifidobakterien, keinerlei Einfluß auf die Kolonisation der Darmflora hat.

Das Verhalten der Sproßpilze ist nur bedingt zu erfassen. Es ist nämlich nicht möglich, die Pilzbesiedelung des Darmes in Abhängigkeit von der Therapie mit Antimykotika und Antibiotika zu untersuchen, da durch den dauernden Wechsel der Therapieprotokolle sehr viele Untergruppen, mit teilweise nur einigen Untersuchungsergebnissen, entstanden.

Es wurde also in dieser Arbeit nur das Verhalten der Sproßpilze unter Antimykotika geprüft, unabhängig von der jeweiligen zusätzlichen antibiotischen Therapie. Man kann aus dieser Untersuchung eigentlich nur ersehen, daß resorbierbare Antimykotika (Ketokonazol) in der Pilzprophylaxe effektiver zu sein scheinen als nicht oder schwer resorbierbare. Auffallend ist, daß bei den Kindern, die ohne antimykotische Therapie sind, nur in wenigen Fällen Pilze auftreten, in geringerem Maße als unter nichtresorbierbaren Antimykotika. Hier wäre es wichtig, die zusätzliche antibiotische Therapie zu kennen, da nachgewiesenermaßen auch Antibiotika die Pilzflora beeinflussen. So findet man z. B. eine Zunahme der Sproßpilze nach Gabe von Neomycin (47) und unter Systemischen Antibiotika kommt es zu einer Zunahme von Candida im Oropharynx (44) und im Darm (32).

Diese Ergebnisse können vielleicht eine Anregung sein für weitere Untersuchungen, auch mit anderen Antibiotika.

In letzter Zeit wird das Chemotherapeutikum Aztreonam getestet, das bei oraler Verabreichung zu weniger als 1% resorbiert wird (70). Während der Anwendung bei gesunden Probanden fand man, daß Enterobakterien schnell und zuverlässig aus dem Intestinaltrakt entfernt werden, während die restlichen Bakterien erhalten bleiben. Toxische Nebenwirkungen und Resistenzentwicklungen wurden bisher nicht beobachtet (72). Über die Anwendung bei granulozytopenischen Patienten liegen allerdings bislang keine Ergebnisse vor.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß eine Infektionsprophylaxe bei Patienten mit Granulozytopenie sehr wichtig ist (2, 19, 45, 50). Die Selektive Darmdekontamination scheint die wirkungsvollste Maßnahme zur Senkung des Infektionsrisikos zu sein (73, 74, 75). Man ist sich aber nicht im Klaren darüber, wie diese Selektive Darmdekontamination durchgeführt werden soll, um möglichst effektiv zu sein.

In dieser Arbeit nun werden 7 Therapieprotokolle getestet; die Ergebnisse sind sehr unterschiedlich und entsprechen teilweise nicht den Erwartungen. Es zeigt sich, daß die Anwendung von Systemischen Antibiotika oder Neomycin in Bezug auf die Selektive Darmdekontamination nicht erfolgversprechend ist, weil es zu einer Reduktion der gesamten anaeroben Darmflora kommt. Bactrim scheint insgesamt wenig wirksam zu sein und Colistin schont zwar die Anaerobier, die aeroben grampositiven Kokken bleiben aber auch unbeeinflusst (40). Es kommt allerdings zu einer Minderung der Enterobacteriaceae, die die meisten Infektionen verursachen (3, 44, 66, 76). Das Therapieprotokoll Colistin in Kombination mit Bactrim kommt den Erwartungen der Selektiven Darmdekontamination am nächsten.

Es drängt sich also die Frage auf, ob der Begriff der "Selektiven" Darmdekontamination überhaupt aufrechterhalten werden kann, da mit keinem der in dieser Studie untersuchten Therapieprotokolle eine Reduktion der aeroben Anteile, bei Erhalt der Anaerobier, möglich ist.

Trotzdem werden diese ganzen schwerresorbierbaren Antibiotika wie Colistin, Neomycin, Bactrim bei Kindern mit Granulozytopenie infolge onkologischer Erkrankungen erfolgreich zur Infektionsprophylaxe angewandt, sowohl auf Normalstation, als auch in der Sterileinheit. Das widerspricht also der von van der Waaij geforderten Theorie, daß die Anaerobier eine Art Schutzfunktion einnehmen und eine Besiedelung mit pathogenen aeroben Keimen verhindern (74).

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Untersuchung und Auswertung des Einflusses verschiedener Antibiotika auf die Darmflora bei Kindern mit Granulozytopenie aufgrund onkologischer Erkrankungen und immunsuppressiver Therapie. Es wurde bei 30 Patienten in 208 Untersuchungen die Wirkung von 7 Therapieprotokollen geprüft.

Das Hauptziel dieser Studie ist, den Effekt verschiedener Antibiotika auf die einzelnen Bestandteile der aeroben und anaeroben Intestinalflora zu erfahren. Zusätzlich wird der Einfluß der Behandlungsdauer und der Leukozytenzahl auf die Keimbesiedelung beurteilt, die Dekontamination des Oropharynx mit der des Darmes verglichen und die Colistin- und Neomycin-Resistenz der aeroben Keime getestet.

Aufgrund der Untersuchungen werden folgende Ergebnisse erzielt:

Ein Zusammenhang zwischen Leukozytenzahl und Kolonisation des Intestinums besteht nicht.

Ebenso besteht keine Korrelation zwischen Behandlungsdauer und Kolonisation.

Die in der Literatur mehrfach bestätigte Feststellung, daß die Keimbesiedelung von Oropharynx und Darm unterschiedlich ist, und daß letzterer leichter zu dekontaminieren ist, kann auch mit dieser Arbeit aufrechterhalten werden.

Die mehrfach beschriebene Wirkung des Bactrims, aerobes Keimwachstum im Darm zu unterdrücken und Anaerobier zu erhalten, kann nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen, daß diesem Antibiotikum außer der Reduktion der Bifidobakterien keine Wirkung zugeschrieben werden kann.

Colistin wirkt wie erwartet: außer einer Minderung der Keimzahlen der Enterobakterien und von Clostridium perfringens kommt es unter dieser Therapie zu verhältnismäßig unbedeutenden Verschiebungen im Gefüge der Darmflora.

Eine Kombinationstherapie von Colistin und Bactrim zeigt ebenfalls außer einer Dezimierung der Enterobakterien und aeroben Lactobazillen keinen Effekt.

Entgegen verschiedener Veröffentlichungen, daß es keine Substanz gibt, die im Darmkanal *Pseudomonas aeruginosa* selektioniert, muß aufgrund dieser Untersuchungen angenommen werden, daß der Einsatz systemisch wirkender Antibiotika ein Wachstum dieser Keimspezies begünstigt.

Dieser Effekt scheint durch die zusätzliche Anwendung von Neomycin blockierbar zu sein.

Die Anwendung von Systemischen Antibiotika führt, wie bereits bekannt, zu einer Minderung der Anaerobier. Außerdem scheint das Wachstum der Staphylokokken nur durch Einsatz dieser Medikamente hemmbar zu sein.

Insgesamt hat den stärksten Einfluß auf die Darmflora das Therapieprotokoll Col+Neo+AB. Es kommt zu einer starken Reduktion sowohl der aeroben als auch der anaeroben Bakterien.

Den Forderungen der Selektiven Darmdekontamination, das aerobe Keimwachstum zu hemmen und gleichzeitig die Anaerobier zu schonen, entspricht keines der 7 getesteten Therapieprotokolle.

Col+Bac kommt den Erwartungen am nächsten, weil es aerobe Lactobazillen und die als Infektionserreger wichtigen Enterobakterien reduziert, während die anaerobe Intestinalflora nicht beeinflusst wird.

Aus der Literatur wird deutlich, daß eine zusätzliche Isolation die Wirkung nicht verstärkt. Diese Feststellung läßt sich mit dieser Studie bestätigen.

Aus den Resistenztestungen kann man den bereits bekannten Schluß ziehen, daß die Resistenz häufig nicht gegen ein einzelnes, sondern gegen eine Vielzahl von Chemotherapeutika gerichtet ist.

Aufgrund dieser Untersuchungsergebnisse drängt sich die Frage auf, ob der Begriff der "Selektiven" Darmdekontamination aufrechterhalten werden kann, da es mit keinem der untersuchten Therapieprotokolle zu einer selektiven Reduzierung der aeröben Darmflora, bei Erhaltung der Anaerobier, kommt. Die mit der Selektiven Darmdekontamination angestrebte Infektionsprophylaxe ist aber mit allen diesen Therapieprotokollen gegeben.

Die von van der Waaij geforderte Theorie der "Colonization resistance" kann durch diese Studie nicht bestätigt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BEYER, J H, SCHMIDT, C G, LINZENMEIER, G, HANTSCHKE, G:
Die Behandlung akuter Myeloblasten-Leukämien unter sterilen Bedingungen in einem Laminar-down-flow System zur Infektionsprophylaxe, im Vergleich mit der Behandlung in Einzelzimmern.
Verb. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81, 1119 (1975)
2. BODEY, G P, BACKLEY, M, SATHE, Y S, FREIREICH, E J:
Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia.
Ann. Intern. Med. 64, 328-340 (1966)
3. BODEY, G P, RODRIGUEZ, V, CHANG, H Y, NARBONI, G:
Fever and infection in leukemia patients: a study of 494 consecutive patients.
Cancer 41, 1610-1622 (1978)
4. BODEY, G P, RODRIGUEZ, V:
Infections in cancer patients on a protected environment - prophylactic antibiotic program.
Am. J. Med. 59, 497-504 (1975)
5. BRITTINGER, G, SCHOLZ, N, LINZENMEIER, G, WENDT, F:
Infektiöse Komplikationen bei Erkrankungen der Granulopoese.
Klin. Wschr. 85, 341 (1973)
6. CAROL, A, KAUFFMANN, M D, MARCIA, K, LIEPMAN, M D, ALIOE, G, BERGMAN, B S, MIODUSZEWSKI, R N:
Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in neutropenic patients.
Am. J. Med. 74, 599-607 (1983)
7. CHANG, H T, RODRIGUEZ, V, NARBONI, G, BODEY, G P, LUNA, M A, FREIREICH, E J:
Causes of death in adults with acute leukemia.
Medicine 55, 259-268 (1976)

8. CHOW, A W, CUNNINGHAM, P J, GUZE, L B:
Survival of anaerobic and aerobic bacteria in a nonsupportive
cassed transport system.
J. Clin. Microbiol. 3, 128-132 (1976)
9. COLLEE, J G:
Factors contributing to loss of anaerobic bacteria in transit
from the patient to the laboratory.
Infection 8 (Suppl.), 145-147 (1980)
10. DANKERT, J, GAUS, W, GAYA, H, KRIEGER, D, LINZENMEIER, g,
VAN DER WAAIJ, D:
Protective isolation and antimicrobial decontamination in patients
with high susceptibility to infection. A prospective cooperative
study of gnotobiotic care in acute leukemia patients.
III. The quality of isolation and decontamination.
Infection 6, 175-191 (1978)
11. DEKKER, A W, RCZENBERG-ARSKA, M, SIXMA, J J, VERHOEF, J:
Prevention of infection by trimethoprim-sulfamethoxazole plus
Amphotericin B in patients with acute nonlymphocytic leukemia.
Ann. Intern. Med. 95, 555-559 (1981)
12. DORNBUSCH, K, TOIVANEN, P:
Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole usage on the emergence
of trimethoprim resistance in urinary tract pathogens.
Second J. Infec. Dis. 13, 203-210 (1981)
13. Europ. Organisation for Research on Traetment of Cancer:
E.O.R.T.C. Gnotobiotic project group, writing committee:
DIETRICH, M, GAUS, W, VOSSEN, J, VAN DER WAAIJ, D, WENDT, F:
Isolation and antimicrobial decontamination in patients with
high susceptibility to infection.
Infection 5, 107 (1977)
14. FAINSTEIN, V, RODRIGUEZ, V, TURCK, M, HERMANN, G, ROSENBAUM, B,
BODEY, GB:
Patterns of oropharyngeal and fecal flora in patients with acute
leukemia.
J. Infec. Dis. 144, 10-18 (1981)

15. GAUS, W, KURRLE, E, LINZENMEIER, G, NOWROUSIAN, M R,
DE VRIES-HOSPERS, V, VAN DER WAAIJ, D:
A prospective cooperative study of antimicrobial decontamination
in granulocytopenic patients; comparison of two different
methods.
Infection 10, 131-138 (1982)
16. GUIOT, H, VAN FURTH, R:
Partial antibiotic decontamination.
Br. Med. J. 1, 800-802 (1977)
17. GUIOT, H, VAN DER MEER, J, VAN FURTH, R:
Selective antimicrobial modulation of human microbial flora:
infection prevention in patients with decreased host defense
mechanisms by selektive elimination of potentially pathogenic
bacteria.
J. Infec. Dis. 143, 644-654 (1981)
18. GUIOT, H, VAN DEN BROEK, P J, VAN DER MEER, J, VAN FURTH, R:
Selective antimicrobial modulation of the intestinal flora of
patients with acute nonlymphocytic leukemia: a double blind
placebocontrolled study.
J. Infec. Dis. 147, 615-623 (1983)
19. GURWITH, M J, BRUNTON, J L, LANK, B A, RONALD, A R,
HARDING, G K M:
Granulocytopenia in hospitalized patients.
I. Prognostic factors on etiology of fever.
Am. J. Med. 64, 121-126 (1978)
20. GURWITH, M J, BRUNTON, J L, LANK, B A, HARDING, G M K,
RONALD, A R:
A prospectiv controlled investigation of prophylactic trimetho-
prim-sulfamethoxazole in hospitalized granulocytopenic patients.
Am. J. Med. 66, 248-256 (1979)

21. HAENEL, H, MÜLLER-BEUTHOW, W, SCHEUNERT, A:
Zum Bild der normalen Dickdarmflora.
Klin. Wschr. 34, 1137-1139 (1956)
22. HALLENDER, H O, FLODSRÖM, A, ABERG, C:
Collection and transport of specimens for anaerobic culture.
Infection 8 (Suppl.), 147-150 (1980)
23. HALM, D M, SCHIMPF, S C, FORTNER, C L, SMYTH, A C, YOUNG, V M,
WIERNIK, P H:
Infection in acute leukemia patients receiving oral nonabsorbable
antibiotics.
Antimicrob. Agents Chemotherapy 13, 958-964 (1978)
24. HARALAMBIE, E, LINZENMEIER, G, NOWROUSIAN, M, SCHÄFER, R,
SCHMIDT, C G:
Gnotobiotische Untersuchungen - ein mikrobiologischer Beitrag
zur Dekontamination von knochenmarkstransplantierten Leukämie-
patienten.
Immunität und Infektion 8, 89-95 (1980)
25. HARDING, G K M, RONALD, A R:
A controlled study of antimicrobial prophylaxis of recurrent
urinary infection in women.
N. Engl. J. Med. 291, 597-601 (1974)
26. HARDING, G K M, BUCKWOLD, F J, MARRIE, T J, THOMPSON, L,
LIGHT, R B, RONALD, A R:
Prophylaxis of recurrent urinary tract infection in female
patients. Efficacy of low-dose, thrice weekly therapy with
trimethoprim/sulfamethoxazole.
JAMA 242, 1975-1977 (1979)
27. HOFFMANN, K:
Bakterielle Besiedlung des menschlichen Darmes.
Hüthig, Heidelberg (1966)

28. HUGHES, W T, KUHN, S, CHAUDHARY, S, FELDMAN, S, VERZOSA, M, AUR, R J A, PRALT, C, GEORGE, S C:
Successful chemoprophylaxis for pneumocystis carinii pneumonitis.
N. Engl. J. Med. 297, 1419-1426 (1977)
29. JEHN, U, RUCKDESCHL, G, SAUER, H, WILMANN, CH:
Vergleichende Studie zum Wert der Selektiven Darmdekontamination bei der Behandlung akuter Leukämien.
Klin. Wschr. 59, 1093-1099 (1981)
30. KAUFFMAN, C, LIEPMAN, M K, BERGMAN, A G, MIODUSZEWSKI, J:
Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in neutropenic patients.
Am. J. Med. 74, 599-607 (1983)
31. KIENITZ, M:
Darmfloraveränderungen während der Behandlung akuter Durchfallserkrankungen junger Säuglinge mit Colistin.
Zbl. Bakt. Hyg. I. Abtl. Orig. 190, 219-224 (1964)
32. KIENITZ, M, KNOTHE, H, LOSSE, H, NAUMANN, P, SCHIENFELD, H:
Darmflora und Chemotherapeutika.
Basel, 81-104 (1976)
33. KLASTERSKY, J, DEBUSSCHER, L, WEERTS, D, DANECUR, D:
Use of oral antibiotics in protected units environment: clinical effectiveness and role in the emergence of antibiotic-resistant strains.
Path. Biol. 22, 5-12 (1973)
34. KNOTHE, H:
Eigenschaften der Chemotherapeutika und deren Einfluß auf die körpereigene Flora.
Wschr. Kinderheilkunde 125, 262-267 (1977)
35. KNOTHE, H:
The effect of a combined preparation of trimethoprim and sulfamethoxazole following short-term and long-term administration on the flora of the human gut.
Chemotherapy 18, 285-296 (1973)

36. KNOTHE, H:
Darmflora und Antibiotika unter Berücksichtigung der
Tetracycline.
Dtsch. Med. Wschr. 88, 1469-1477 (1963)
37. KRAMER, B S, PIZZO, P A, ROBICHAUD, K J, WITESBSKY, F, WESLEY, R:
Role of serial microbiologic surveillance und clinical evalution
in the management of cancer patients with fever and granulo-
cytopenia.
Am. J. Med. 72, 561-568 (1982)
38. KRIEGER, D, VANEK, E, STREHLE, R:
Influence of total and selective decontamination on the aerobic
and anaerobic gastrointestinalflora in patients with acute
leukemia.
In: SASAKI, S, OZAWA, A, HASHIMOTO, K:
Recent advances in germfree research.
Tokai University Press, Tokyo, 715-718 (1981)
39. KURRLE, E:
Infektprophylaxe bei der Induktionstherapie akuter Leukämien.
Klin. Wschr. 59, 1075-1079 (1981)
40. KURRLE, E, KRIEGER, D, VANEK, E, HEIMPEL, H:
Selektive Dekontamination als Verfahren einer Infektprophylaxe
bei Patienten mit akuter Leukämie.
FAC, Bd. 3-6, 997-1003 (1984)
41. KURRLE, E, ABT, C, BHADURI, S, HEIMPEL, H, KRIEGER, D, VANEK, E,
KUBANEK, B:
Possibilities and problems of protective isolation and antimicro-
bial decontamination in man.
Zbl. Bakt. 7 (Suppl.), 63-66 (1979)

42. KURRLE, E, BHADURI, S, HEIMPEL, H, HOELZER, D, KRIEGER, D, VANEK, E, KUBANEK, B:
The efficiency of strikt reverse isolation and antimicrobial decontamination in remission induction therapy of acute leukemia. Blood 40, 187-195 (1980)
43. KURRLE, E, BHADURE, S, KRIEGER, D, PFLIEGER, H, HEIMPEL, H:
Antimicrobial prophylaxis in acute leukemia: prospective randomized study comparing two methods of selective decontamination. Klin. Wschr. 61, 691-698 (1983)
44. KURRLE, E, BHADURI, S, KRIEGER, D, GAUS, W, HEIMPEL, H, PFLIEGER, H, ARNOLD, R, VANEK, E:
Risk factors for infections of the oropharynx and the respiratory tract in patients with acute leukemia. J. Inf. Dis. 144, 128-136 (1981)
45. LEVINE, A S, SCHIMPF, S C, GRAW, R G J, YOUNG, R C:
Hematologic malignancies and other marrow failure states: progress in the management of complicating infections. Semin. Hematol. 11, 141-202 (1974)
46. LEVINE, A S, SIEGEL, S E, SCHREIBER, A D, HAUSER, J, PREISLER, H, GOLDSTEIN, I M, SEIDLER, F, SIMON, R, PERRY, S, BENETT, J E, HENDERSON, E S:
Protected environments and prophylactic antibiotics - a prospective controlled study of their utility in the therapy of acute leukemia. N. Engl. J. Med. 288, 477-483 (1973)
47. LINZENMEIER, G, HARALAMBIE, E:
Kurzfristige orale Chemoprophylaxe vor Operationen am Darm. Aussagemöglichkeiten bei der quantitativen Untersuchung der Stuhlflora auf Bakterien und Pilze. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt., Orig. A 243, 326-335 (1979)

48. LINZENMEIER, G, HARALAMBIE, E:
Zur gegenwärtigen Kenntnis der Stuhlflora mit Hinweisen auf
die praktische Diagnostik von Eubiose und Dysbiose.
Ärtzl. Lab. 26, 89-92 (1980)
49. LOHNER, D, DEBUSSCHER, L, PREVOST, J M, KLASTERSKG, J:
Comperative randomized study of protected environment plus oral
antibiotics versus oral antibiotics alone in neutrogenic patients.
Cancer Treat Rep. 63, 363-368 (1979)
50. LOVE, L J, SCHIMPF, S C, SCHIFFER, C A, WIERNIK, P H:
Improved prognosis for granulocytopenic patients with gram-
negative bacteremia.
Am. J. Med. 68, 643-648 (1980)
51. MARTY, M, GISSELBRECHT, C, GLUCKMAN, E, ORTENBERG, M, DEVERGIE, A,
BOISON, M:
Prevention of infections in severely neutropenic patients.
In: FLIEDNER, T (ed.):
Clinical and experimental gnotobiotics.
Zbl. Bakt. 7 (Suppl.), 91-94 (1979)
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York
52. MITSOUKA, T, HAYAKAWA, K:
The fecal flora of man.
I. Communication: The composition of the fecal flora of different
age groups.
Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A 223, 333-342 (1972)
53. MOORE, W E C, HOLDEMAN, L V:
Discussions of current bacteriological investigations of the
relationships between intestinal flora, diet and colon cancer.
Cancer Res. 35, 3418-3420 (1975)
54. MORO, E:
Morphologische und biologische Untersuchungen über die Darmbak-
terien des Säuglings.
In: Die Bakterienflora des normalen Frauenmilchstuhls.
Jahrbuch f. Kinderheilk. 61, 687-734 (1905)

55. NÄFF, H:
Über die Veränderungen der normalen Darmflora des Menschen
durch Bactrim.
Path. Microbiol. 37, 1-22 (1971)
56. NINANE, J, CHESSELLS, J M:
Serious infections during continuing treatment of acute
lymphoblastic leukemia.
Arch. Dis. Child. 56, 841-844 (1981)
57. NOWROUSIAN, M R, SCHAEFER, U W, SCHMIDT, C G, HARALAMBIE, E,
LINZENMEIER, G, HANTSCHKE, D, ÖHL, S, BEYER, H J:
Gnotobiotic results in bone marrow transplantation.
Zbl. Bakt. 7, 276 (1979)
58. PIZZO, P A, ROBICHAUD, K J, EDWARDS, B K, SCHUMAKER, C,
KRAMER, B S, JOHNSON, A:
Oral antibiotic prophylaxis in patients with cancer: a double-
blind randomized placebo controlled trial.
J. Pediatr. 102, 125-133 (1983)
59. PORT-A-CUL
Ein Entnahme- und Transportsystem für Mikroorganismen.
Becton Dickinson, Deutschland, Heidelberg (1977)
60. RIBAS-MUNDO, M, GRANENA, A, ROZMAN, C:
Evaluation of a protective environment in the management of
granulocytopenic patients.
Cancer 48, 419-429 (1981)
61. RODRIGUEZ, V, BODEY, G P, FREIREICH, E J, et al.:
Randomized trial of protected environment - prophylactic anti-
biotics in 145 adults with acute leukemia.
Medicine 57, 253-266 (1978)

62. RONALD, A R, HARDING, G K M, MATHIAS, R et al.:
Prophylaxis of recurring urinary tract infection in females.
A comparison of nitrofurantoin with Trimethoprim/Sulfamethoxazole.
Can. Med. Assoc. J. 112, 135-165 (1975)
63. ROOS, R:
Die bakterielle Intestinalbesiedelung des Neugeborenen: Gnoto-
biotische Untersuchungen zum Einfluß von Intensivpflege und
Antibiotika.
Habilitationsschrift, München (1982)
64. RUBIN, R H, SWARTZ, M N:
Trimethoprim - Sulfamethoxazole.
N. Engl. J. Med. 303, 426-432 (1980)
65. RUCKDESCHEL, G:
Skript zur Bestimmung der Keimzahlen im Stuhl.
Mikrobiologie, Klinikum Großhadern, München
66. SCHIMPF, S C, YOUNG, V M, GREEN, W H, VERMEULEN, G D,
MOODY, M R, WIERNIK, P H:
Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia: signi-
ficance of hospital acquisition of potential pathogens.
Ann. Intern. Med. 77, 707-714 (1972)
67. SCHIMPF, S C, GREEN, W H, YOUNG, V M, et al.:
Infection prevention in acute nonlymphocytic leukemia:
laminar air flow room reverse isolation with oral, nonabsorbable
antibiotic prophylaxis.
Ann. Intern. Med. 82, 351-358 (1975)
68. SLEIJFER, D T, MULDER, N H, DE VRIES-HOSPERS, H G, FIDLER, V,
NIEWEG, H O, VAN DER WAAJ, D, VAN SOENE, H K F:
Infection prevention in granulocytopenic patients by selektive
decontamination of the digestive tract.
Eur. J. Cancer 16, 859-869 (1980)

69. STORRING, R A, MC ELWAIN, T J, JAMESON, E, WILTSHAW, E,
SPIERS, A S D, GAYA, H:
Oral nonabsorbable antibiotics prevent infection in acute
nonlymphoblastic leukemia.
Lancet II, 837-840 (1977)
70. SWABB, E A, SUGERMAN, A A, STERN, M:
Oral bioavailability of the monobactam aztreonam in healthy
subjects.
Antimicrob. Agents Chemother. 23, 548-550 (1983)
71. VOSSEN, J M:
Ergebnisse der antimikrobiellen Dekontamination von Patienten
mit schwerer Immuninsuffizienz.
In: Bekämpfung des infektiösen Hospitalismus durch antimikro-
bielle Dekontamination (SEELIGER, H P R, DIETRICH, M, RAFF, W K)
Symposium Ulm, Okt. 1976, G. Braun, Karlsruhe (1978)
72. DE VRIES-HOSPERS, H G, WELLING, G W, SWABB, E A, VAN DER WAAIJ, D:
Selective decontamination of the digestive tract with aztreonam:
A study of 10 healthy volunteers.
J. Infec. Dis. 150, 636-642 (1984)
73. VAN DER WAAIJ, D:
Colonization resistance of the digestive tract as a major lead
in the selection of antibiotics for therapy.
In: VAN DER WAAIJ, D, VERHOEF, J, eds:
New criteria for antimicrobial therapy: maintenance of digestive
tract colonization resistance.
Amsterdam, Excerpta Medica, 271-282 (1979)
74. VAN DER WAAIJ, D:
The colonization resistance of the digestive tract in experimental
animals and its consequences for infection prevention, acquisition
of new bacteria and the prevention of spread of bacteria between
cage mates.
In: VAN DER WAAIJ, D, VERHOEF, J:
New criteria for antimicrobial therapy.
Excerpta Medica, Amsterdam, 43-60 (1979)

75. VAN DER WAAIJ, D:
The colonisation resistance of the digestive tract in man and animals.
Zbl. Bakt. 7, 155-161 (1979)
76. VAN DER WAAIJ, D, TIELEMANS-SPELTIE, T M, DE ROECK-HOUBEN, A M:
Infection by and distribution of biotypes of Enterobacteriaceae species in leukaemic patients treated under ward conditions and in units for protective isolation in seven hospitals in Europe.
Infection 5, 188-194 (1977)
77. VAN DER WAAIJ, D:
Colonization resistance of the digestive tract: clinical consequences and implications.
J. Antimicrob. Chemotherapy 10, 263-270 (1982)
78. VAN DER WAAIJ, D, BERGHUIS-DE VRIES, J M,
LEKKERKERK-VAN DER WEES, J E C:
Colonization resistance of the digestive tract of mice during systemic antibiotic treatment.
J. Hyg. 70, 605-610 (1972)
79. VAN DER WAAIJ, D, VERHOEF, J:
New criteria for antimicrobial therapy: maintenance of digestive tract colonisation resistance. Proceedings of a symposium.
Utrecht, Jan. 1979
Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford (1979)
80. WADE, J C, SCHIMPF, S C, HARGADON, M T, FORTNER, C L,
YOUNG, V M, WIERNIK, P H:
A comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole plus nystatin with gentamycin plus nystatin in the prevention of infections in acute leukemia.
N. Engl. J. Med. 304, 1057-1062 (1981)

81. WADE, J C, DE JONGH, C A, NEWMAN, K A, CROWBY, J,
WIERNIK, P H, SCHIMPF, S C:
Selective antimicrobial modulation as prophylaxis against infection during granulocytopenia: trimethoprim-sulfamethoxazole versus nalidixic acid.
J. Inf. Dis. 147, 624-634 (1983)
82. WATSON, J G, JAMESON, B, POWLES, R L, MC ELWAIN, T J,
LAWSON, D N, JUDSON, L, MORGENSTERN, G R, LUMLEY, H, KAY, H E M:
Cotrimoxazole versus non-absorbable antibiotics in acute leukemia.
Lancet I, 6-9 (1982)
83. WEISER, B, LANGE, M, FIALK, M A, SINGER, C, SZATROWSKI, T H,
ARMSTRONG, D:
Prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole during consolidation chemotherapy for acute leukemia: a controlled trial.
Ann. Intern. Med. 95, 436-438 (1981)
84. WENDT, F, GRÜNING, B, LENZ, B:
Keimarmes Milieu zur Überwindung granulozytopenischer Phasen in der Leukämiebehandlung.
Verb. dt. Ges. Inn. Med. 75, 916-922 (1969)
Verlag J. F. Bergmann, München
85. WERNER, H, REICHERTZ, C, SCHROTER, G:
Der Bacteroides-Anteil der menschlichen Darmflora.
Zbl Bakt. I. Abt. Orig. 212, 530-537 (1969/70)
86. WILMS, K, MEYER, P, BADER, R E:
Umkehrisolation in Sterileinheiten zur Infektionsprophylaxe bei Patienten mit schwerer Knochenmarksinsuffizienz.
Internist 18, 399 (1977)
87. WILSON, J M, GUINEY, D G:
Failure of oral trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in acute leukemia.
N. Engl. J. Med. 306, 16-20 (1982)

88. WINSTON, D J, HO, G G, GALE, R P:

Prophylactic granulocyte transfusions during chemotherapy of acute nonlymphocytic leukemia.

Ann. Inter. Med. 94, 616-622 (1981)

89. YATES, J W, HOLLAND, J F:

A controlled study of isolation and endogenous microbial suppression in acute myelocytic leukemia patients.

Cancer 32, 1490-1498 (1973)

90. YOURASSOWSKY, E:

Collection and transport of specimens for bacteriological analysis: a neglected subject in medical teaching.

Infection 8 (Suppl), 143-145 (1980)

LEBENS LAUF

Name	Barbara Maria Kinateder, geb. Falk
geboren am	2. Januar 1958, in 8396 Wegscheid
Sept. 1964 - Juli 1968	Besuch der Adalbert-Stifter-Volksschule in 8396 Wegscheid
September 1968	Übertritt an das math.-naturwissen- schaftliche Gymnasium in 8391 Untergriesbach
24. Juni 1977	Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife
1.7.1977 - 30.9.1979	Tätigkeit als Schwesternhelferin im Altenpflegeheim in 8395 Hauzenberg
1. November 1979	Beginn des Medizinstudiums an der LMU München
23. April 1982	Eheschließung mit Wolfgang Kinateder
5. November 1985	Erfolgreicher Abschluß des Medizinstudiums
1. Januar 1986	Beginn der Tätigkeit als Vertragsärztin bei der Versorgungsärztlichen Unter- suchungsstelle München
seit 25. April 1986	Mutterschaftsurlaub und anschließend Erziehungsurlaub
22. Mai 1986	Geburt des Sohnes Andreas Kinateder

Für konstruktive Beratung danke ich
Frau Prof. Bender-Götze und Herrn Prof. Marget.

Großen Dank schulde ich Herrn Prof. Ruckdeschel für seine kritischen Anregungen beim theoretischen Teil, vorallem aber für die zuverlässige praktische Hilfe und für die Zurverfügungstellung der notwendigen Einrichtungen seines Institutes während des gesamten Untersuchungszeitraumes.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Roos für die Überlassung des Themas, für die ständige gute Betreuung während des gesamten Zeitraumes über fünf Jahre und für die zuverlässige Unterstützung bei allen aufgetretenen Schwierigkeiten.

